

Syntetiske studier mot resolvin D1 analoger

Masteroppgave i Farmasi

Kumeet Jarallah



Seksjon for legemiddelkjemi, avdeling for farmasøytisk kjemi ved
Farmasøytisk institutt, Det matematisk naturvitenskapelige fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Mai 2012

Syntetiske studier mot resolvin D1 analoger

Masteroppgave i Farmasi

Kumeet Jarallah

Veileder

Professor Trond Vidar Hansen

Avdeling for Farmasøytisk kjemi

Farmasøytisk Institutt

Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet

© Kumeet Jarallah

2012

Syntetiske studier mot resolin D1

Kumeet Jarallah

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Sammendrag

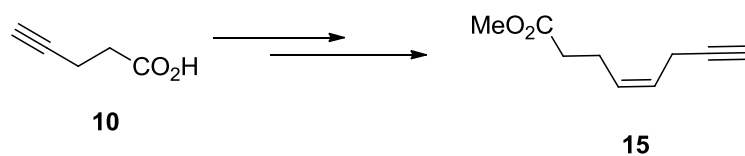
Poylumettede fettsyrer PUFAs har lenge vært kjent å ha antiinflammatoriske effekter i *in-vivo* og *in-vitro* studier. En ny klasse av oksiderte PUFAs, såkalte resolviner og protektiner har og påvist å ha potente antiangiogenetiske effekter på tumorceller.

Det ble gjort en retrosyntetisk analyse hvor mål molekylet ble delt opp i to deler, heretter referert til som α -og ω -delen. Tilslutt skulle disse kobles sammen via en Sonogashira-reaksjon. Først ble det jobbet med ω -delen som var et *ortho*-substituert arylbromid. Deretter ble α -delen syntetisert *via* Cu-katalysert kjemi.

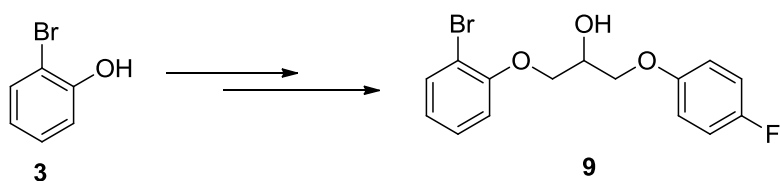
Tilslutt skulle α -og ω -delen kobles sammen *via* en Sonogashira-reaksjon. Denne koblingen gikk ikke. Istedenfor ble MEM-beskyttet 2-jodfenol brukt som utgangsmateriale. Denne koblingen gikk og utbyttet var akseptabelt. Videre arbeid kunne resultere i en syntese av mål molekylet, men på grunn av tidsaspektet ble ikke dette arbeidet slutført.

Grafisk sammendrag

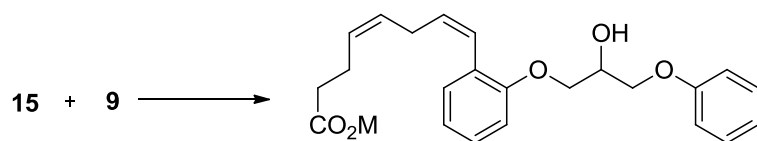
Syntesestrategi A



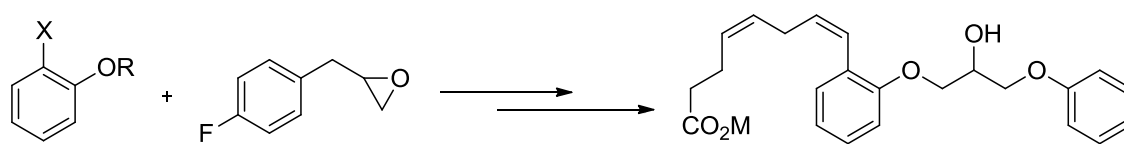
α -delen



ω -delen



Målmolekylet **A-4**



3, X=Br, R=H
18, X=I, R=H
17, X=Br, R=MEM
20, X=I, R=MEM

Målmolekylet **A-4**

Forkortelser

AA: Arakidonsyre

Ap: Angiopoietin

COX: Syklooksygenase

DHA: Dokosaheksaensyre

ECM: Ekstracellulær matriks

EGF: endotel veksfaktor

EPA: Eikosapentaensyre

EORS: Eicosanoid oksireduktaser

FGF: Fibroblast vekstfaktor

GPR: G-protein koblet reseptor

J: Koblingskonstanten

LA: Linolinsyre

LNA: α -linolinsyre

LO: Lipoksygenase

MaR: Maresine

MMP: matriks metalloproteinaser

NPD: Nevroprotektin

P450: AT-LX: Aspirin “triggered” lipokiner

PA-systemet: Plasminogen aktiverende systemet

PUFA: Polyumettede fettsyre

RvD: Resolvin D-serie

RvE: Resolvin E-serie

TGF: Overfasevekstfaktor

THF: Tetrahydrofuran

TMS: Trimetylsilyl

tPA: Vevsplasminogen aktivator

uPA: Urokinase plasminogen aktivator

VEGF: Veskulær endotel vekstfaktor

VEGFR: Veskulær endotel vekstfaktor reseptor

Forord

Denne oppgaven ble utført ved seksjon for legemiddelkjemi, avdeling for farmasøytisk kjemi ved Farmasøytisk Institutt, Det matematiske-naturvitenskapelige fakultet ved Universitetet i Oslo. Mest av alt takker jeg min veileder Professor Trond Vidar Hansen for god veiledning, faglige råd, motivasjon og støtte gjennom hele perioden.

I tillegg ønsker jeg å takke førsteamanuensis Anders Vik. og postdoktor Jens Mortansson J. Nolsøe for viktig bidragsytelse på lab og oppgaven generelt.

Videre vil jeg benytte anledningen til å takke alle personer på avdelingen, avdelingsingeniørene Iuliana-Cezarina Aldea Johansen og Atle Haugen for opplæring i NMR-instrumenter, for å skaffe kjemikalier og for å ha i ivaretatt HMS. Samtidig vil jeg takke doktorgradstipendiatene Marius Aursnes og Alexander Ove Åstrand, Martn Gjerde Jakobsen og en spesiell takk til Yasser Mahmoud for veiledning med Cu-kjemi og Sonogashira-reaksjonene.

Til slutt vil jeg takke mine venner og familie for omsorg, støtte og tålmodighet.

Oslo, mai 2012

Kumeet Jarallah

Innholdsfortegnelse

1	Innledning.....	1
1.1	Angiogenese	1
1.1.1	Den angiogenetiske hypotese	2
1.1.2	Den angiogentiske “switch”	2
1.1.3	Angiogenese i fire trinn.....	3
1.1.4	Endogene angiogenese hemmere	6
1.2	Igangsetting av Inflammatorisk respons og resolusjon av inflammasjon.....	7
1.2.1	Lipidmediators signalvei i inflammasjon og resolusjon	8
1.2.2	Proinflammatoriske lipid mediatorer fra arakidonsyre	9
1.2.3	Nye pro-resolusjons lipidmediatorer fra ω -3 fettsyrer	11
1.3	Generelt om epoksider.....	14
1.3.1	Regioselektiv ringåpning av epoksider	14
1.3.2	Reaksjoner med epoksider	16
1.4	Syntese av diener	18
1.5	Sonogashira-reaksjonen.....	19
1.6	Mål for oppgaven.....	21
1.7	Retrosyntetisk analyse	22
2	Resultater og diskusjon	26
2.1	Syntese av 2-bromfenylglycidyleter (forbindelse 4)	26
2.1.1	Modellreaksjon.....	26
2.2	Syntese av 1-(2-bromfenoksy)-3-(4-fluorfenksy)propan-2ol (forbindelse 9)	30
2.3	Syntese av metyl pent-4-ynat (forbindelse 11).....	35
2.4	Syntese av metyl 8-(trimetylsilyl)okta-4,7-diynat (forbindelse 13)	36
2.5	Syntese av (Z)-metyl 8-(trimetylsilyl)okt-4-en-7-ynat (forbindelse 14)	38
2.6	Debeskyttelse av (Z)-metyl 8-(trimetylsilyl)okt-4-en-7-ynat (forbindelse 14)	41
2.7	Forsøk på Sonogashira-kobling av 1-(2-bromfenoksy)-3-(4-fluorfenksy)propan-2ol (forbindelse 9) og (Z)-metyl okt-4-en-7-ynat (forbindelse 15)	42
2.8	Forsøk på kobling av 1-brom-2-(etoksymetoksy)benzen (forbindelse 17) med (Z)-metyl okt-4-en-7-ynat (forbindelse 15) og propargylalkohol	44
2.9	Forsøk på kobling av 1-jod-2-(etoksymetoksy)benzen (forbindelse 20) med (Z)-metyl okt-4-en-7-ynat (forbindelse 15) og propargylalkohol	46
3	Konklusjon	51

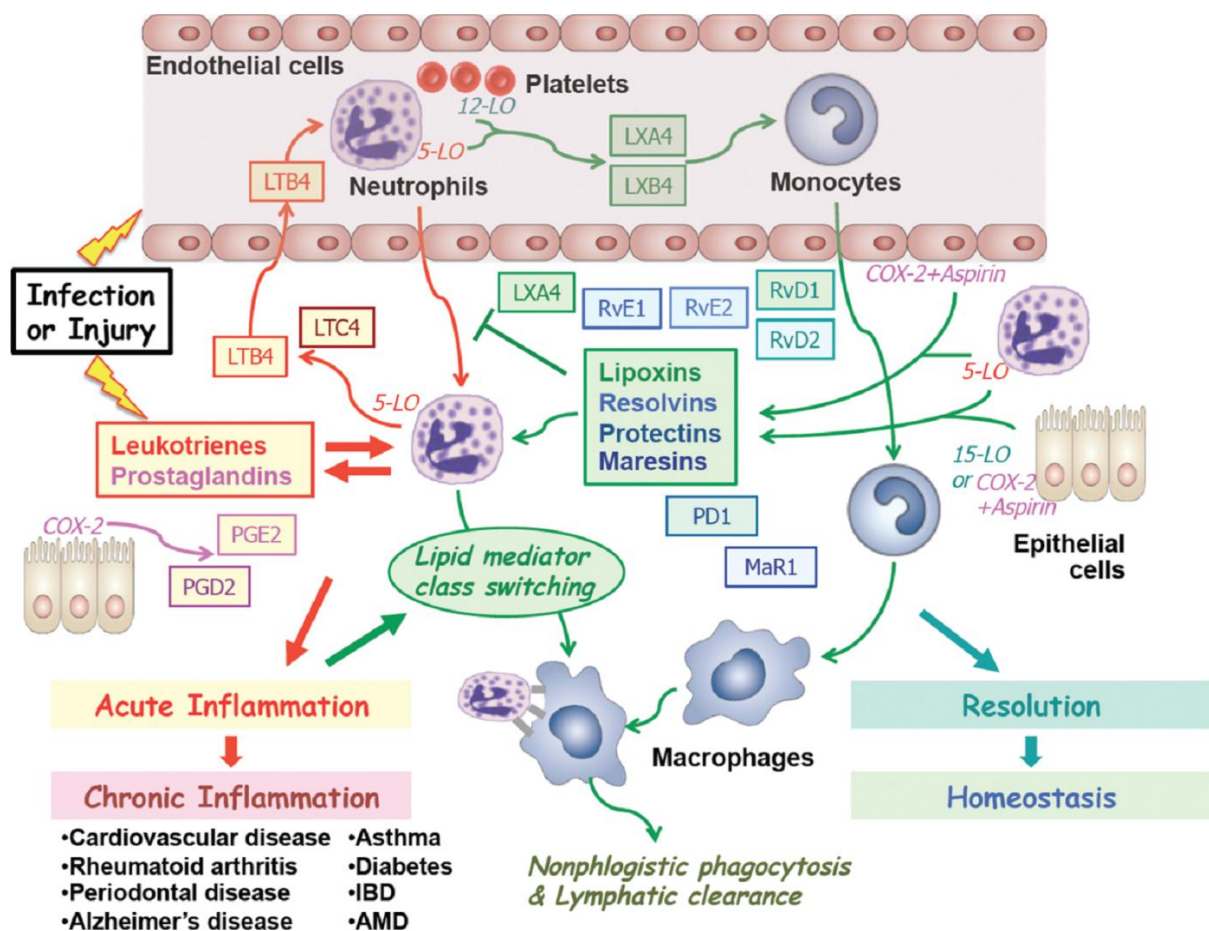
3.1	Syntese strategi A:	51
3.1.1	1-(2-Bromfenoksy)-3-(4-fluorfenoksy)propan-2-ol (ω -delen).....	51
3.1.2	(Z)-Metyl okt-4-en-7-ynat (α -delen)	51
3.2	Syntese strategi B:	52
3.2.1	Sonogashirakobling av propargylalkohol og 2-jodfenol	52
4	Viderearbeid	53
5	Eksperimentell del.....	54
5.1	Materialer.....	54
5.2	Apparater	54
5.2.1	Tynnsjiktchromatografi (TLC)	54
5.2.2	Kjernemagnetisk resonansspektrometri (NMR).....	54
5.3	Forsøk på syntese av fenylglycidyleter	55
5.4	Syntese av 2-bromfenylglycidyleter (forbindelse 4)	58
5.5	Syntese av 1-(2-bromfenoksy)-3-(fenoksy)propan-2-ol (forbindelse 7)	61
5.6	Syntese av 1-(2-bromfenoksy)-3-(4-fluorfenoksy)propan-2-ol (forbindelse 9).....	64
5.7	Forsøk på syntese av 1-(2-bromfenoksy)-3-(4-fluorfenoksy)propan-2-ol (forbindelse 9)	67
5.8	Forsøk på syntese av 1-(2-bromfenoksy)-3-(4-fluorfenoksy)propan-2-ol (forbindelse 9)	68
5.9	Syntese av 4-fluorfenylglycidyleter 1-(2-bromfenoksy)-3-(4-fluorfenoksy)propan-2-ol (forbindelse 8)	69
5.10	Forsøk på syntese av 1-(2-bromfenoksy)-3-(4-fluorfenoksy)propan-2-ol (forbindelse 9)	73
5.11	Syntese av 1-(2-bromfenoksy)-3-(4-fluorfenoksy)propan-2-ol (forbindelse 9)	75
5.12	Syntese av metylpent-4-ynat (forbindelse 11)	79
5.13	Syntese av metyl 8-(trimetylsilyl)okta-4,7-diynat (forbindelse 13)	82
5.14	Syntese av (Z)-metyl 8-(trimetylsilyl)okt-4-en-7-ynoat (forbindelse 14).....	85
5.15	Syntese av (Z)-metyl okt-4-en-7-ynat (forbindelse 15)	87
5.16	Forsøk på kobling av (Z)-metyl okt-4-en-7-ynat (forbindelse 15) og 1-(2-bromfenoksy)-3-(4-fluorfenoksy)propan-2-ol (forbindelse 9).....	90
5.17	Syntese av 1-brom-2-(etoksymetoksy)benzene (forbindelse 17)	92
5.18	Forsøk på syntese av 3-(2-(etoksymetoksy)fenyl)prop-2-yn-1-ol (forbindelse 21)	94
5.19	Forsøk på syntese av (Z) metyl 8-(2-hydroksyfenyl)okt-4-en-7-ynoat (forbindelse 24)	95

5.20	Forsøk på syntese av (Z) metyl 8(2-hydroksyfenyl)okt-4-en-7-ynat (forbindelse 25)	96
5.21	Forsøk på syntese av 2-(3-hydroksyprop-1-yl)fenol (forbindelse 19)	97
5.22	Syntese av 1-(etoksymetoksy)-2-jodbenzen (forbindelse 20)	98
5.23	Forsøk på syntese av (Z)-metyl 8-(2-(3-(4-fluorfenoksy)-2-hydroksypropoksy)fenyl)okt-4-en-7-ynat (forbindelse 25)	101
5.24	Syntese av 3-(2-(metoksyetoksy)fenyl)prop-2-yn-1-ol (forbindelse 21)	102
Litteraturliste		105
Vedlegg		107

1 Innledning

1.1 Angiogenese

En prosess der nye blodkar dannes fra eksisterende blodkar kalles angiogenese. Dette er et essensielt fysiologisk fenomen, men det er også et essensielt utviklingstrinn for kreftsykdom og flere andre inflammatoriske sykdommer. Fenomenet oppstår oftest ved økt oksygenbehov i voksende vev og ved inflammasjon. Prosessen er styrt av en rekke proangiogene og antiangiogene faktorer. Andre ord som ofte er i bruk om angiogenese er neovaskularisering. Angiogenese må imidlertid holdes adskilt fra dannelse av de første blodkar i embryogenese, som går under navnet vaskulogenesen. Angiogenese er viktig for helbredelse av sår og spiller en viktig rolle i å gjenopprette skadet vev. Videre er angiogenese involvert i å gjenopprette normal blodstrøm etter skade.¹



Figur 1. Figuren viser begynnelsen på inflammasjonen og resolusjonsfasen.¹

1.1.1 Den angiogenetiske hypotese

For at en svulst skal kunne vokse, er det nødvendig med dannelse av nye blodårer slik at tilstrekkelig oksygennivå oppretholdes. Judah Folkman (1933-2008) postulerte for mer enn 30 år siden at initieringen og den tidlige utviklingsfasen av en svulst foregikk via oksygendiffusjon fra et allerede eksisterende karnett.² Ved en viss kritisk størrelse ville vekst og metastasering føre til økt nydanning av blodårer fra allerede eksisterende kar. Dette er senere blitt kjent som den angiogenetiske hypotese.²

Nå har man akseptert at kreftceller ikke vokser mer enn 1-2 mm med mindre det er nok tilførsel av oksygen og næring. Ved denne kritiske størrelsen oppstår det en balanse mellom kontinuerlig celleproliferasjon og celleapoptose, en balanse mellom positive og negative angiogene regulatorer. Kreftcellen vil da foreligge klinisk udekkerbar for mange år. Tumorcellen er da i en dvaletilstand, og tumoren blir kalt avaskulær tumor. Overgangsfasen fra avaskulær tumor (*carcinoma situ*) til vaskulær tumor skyldes ubalanse mellom positive og negative angiogene regulatorer. Denne overgangsfasen kalles den *angiogene «switch»*.²

1.1.2 Den angiogenetiske “switch”

Den *angiogene switch* peker til overgangen fra «*carcinoma in situ*» til det maligne stadiet i kreftutviklingen. I dette stadiet begynner tumorcellen å skille ut angiogene faktorer. Tumorcellen kan også danne angiogenese hemmende faktorer. Det oppstår en ubalanse ved en angiogen switch mellom de hemmende og stimulerende faktorene, der de stimulerende faktorene dominerer. Det som bestemmer utbredelsen av angiogenese i tumoren er graden av ubalanse. Det har vist seg at overgangsfasen til en vaskulær tumor er et tidlig trinn i tumorutviklingen, som er det hastighetsbestemmende trinnet for tumorvekst og videreutvikling.²

Aktivering av tumorcellen starter med detekterbare genetiske endringer som enten involverer tap av tumorundertrykkende gen eller aktivering av et onkogen som kan føre til økt sekresjon av angiogene stimulatorer eller redusert sekresjon av angiogene inhibitorer. Et eksempel er inaktivering av p53-proteinet som kan føre til redusert sekresjon av angiogenese-inhibitoren timbospondin-1. Vevs miljøfaktorer slik som hypoksi, inflammasjon eller vevsskade er et annet eksempel på faktorer som kan føre til økt genekspresjon av angiogenese faktorer, som igjen fører til vaskulærisering av tumoren.²

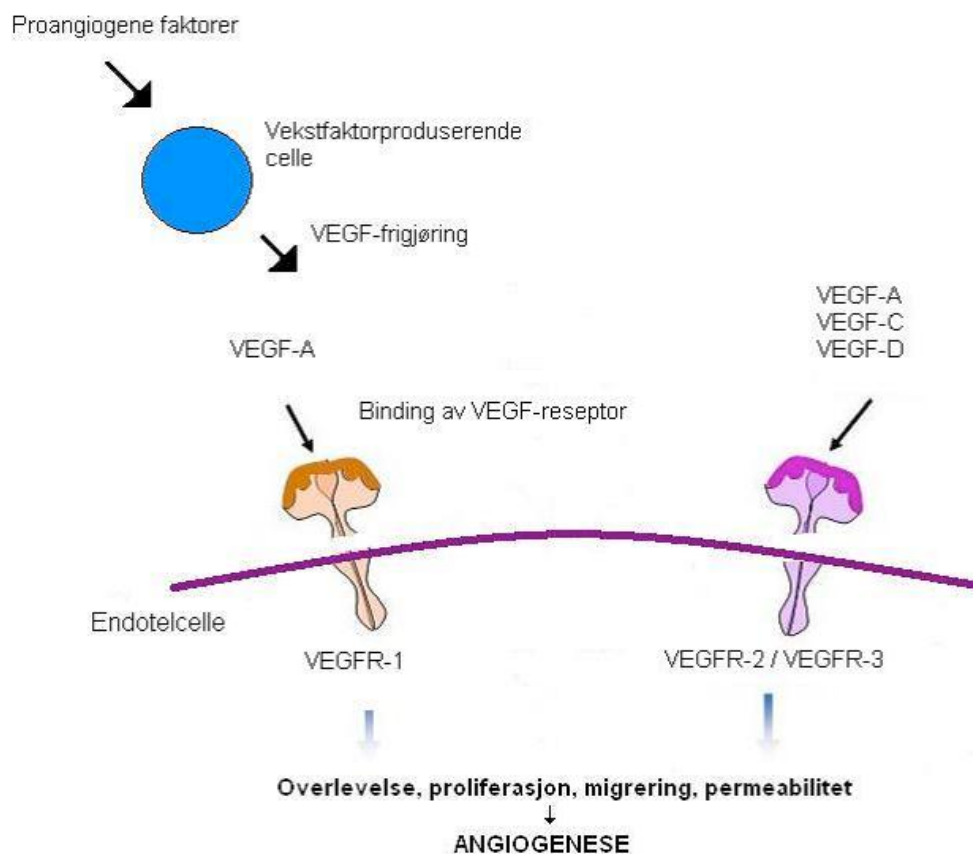
1.1.3 Angiogenese i fire trinn

Angiogenese er en komplisert prosess der flere kaskadeprosesser settes i gang. Ofte blir angiogenese delt inn i fire trinn: 1) stimulering av endotelceller *via* angiogenesefaktorer, 2) nedbrytning av ekstracellulær matriks, 3) migrasjon og proliferasjon av endotelceller, og 4) strukturell reorganisering av endotelceller.²

To av de best studerte faktorene er grunnleggende fibroblast vekstfaktor (bFGF) og vaskulær endotel vekstfaktor (VEGF). En annen viktig proangiogen klasse er angiopoietiner.²

Det er to undergrupper av FGF: FGF-1 og FGF-2 (fibroblast vekstfaktor -1 og -2). FGF-2, som også kalles BFGF eller FGF- β , var den første som ble oppdaget i år 1982. Deretter ble det funnet sur fibroblast vekstfaktor (FGF-1). FGF-familien har som funksjon å indusere cellulær migrasjon, proliferasjon og differensiering. Syntesen av FGF-2 foregår hovedsakelig i stromale fibroblaster og har effekt på vekst og differensiering. Det er aktiv sekresjonsmekanisme av FGF-2, og muligens settes den i gang av celledød, sårskade, stråling og infeksjon. Den aktive sekresjonen av FGF-2 er fortsatt i diskusjonsfasen.²

Plasmanivåer av FGF-2 er regulert av overfase vekstfaktor β_1 (TGF- β_1), plasminogen aktiverende inhibitor 1 (PAI-1) og antitrombin III. FGF-2 stimulerer sårtilheling, reparasjon av skadet vev, hematopoiese og angiogenese. Gjennom angiogenesen regulerer FGF-2 aktiviteten til ekstracellulære molekyler, samt kollagenase, proteaser, urokinase plasminogen aktiverende protein (uPA) og integriner for å danne nye kapillære strukturer.²



Figur 2. VEGFs signalvei. VEGF-A binder til VEGF-R1 eller VEGF-R2. Det er tyrosinkinasetransmembranreseptorer som aktiveres via VEGF-A binding.

Reseptoraktiveringen fører til intracellulære signalveier, som bidrar til overlevelse, proliferasjon, migrasjon og permeabilitet.³

VEGF er en klasse av angiogene peptider, og er spesifikke mitogene for endotelceller og var først kjent som vaskulær permeabilitet faktor (VPF). VEGF-er er endotel spesifikke og utgjør en essensiell rolle i både fysiologiske og patologiske dannelse av nye blodkar. VEGF er både en vaskulær vekstfaktor og en vaskulær permeabilitetsfaktor. VEGF-familien består av VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C og VEGF-D. Disse peptidene er ligander for tyrosinkinasereseptorene VEGF-R1, VEGF-R2 og VEGF-R3. VEGF regulerer angiogenese på forskjellige måter: stimulering av endotelcelleproliferasjon, migrasjon og adhesjon. VEGF er også viktig for åremodning og pericyttrekruttering.²

VEGF-nivåer er regulert av oksygenmetningen og det er slik at oksidativ stress fører til økning i VEGF-sekresjon. Ekspresjon av VEGF kan oppregulere flere proangiogene- og prometastasemolekyler. Som en sentral mediator av angiogenese, har VEGF blitt et viktig mål

for antiangiogen terapi. De fleste betrakter bindingen av VEGF-A til VEGF-R2 som den viktigste VEGF signalveien i angiogenesen.²

Det er gjort flere studier som tyder på at en hemming på VEGF vil føre til reduksjon i tumorvekst både i dyreforsøk og humanmodeller.²

En annen viktig gruppe av endotelcellespesifikke vekstfaktorer er angiopoietiner. Både Ap-1 og Ap-2 er ligander for tyrosinkinase reseptor Tie-2. Det er anslått at Ap-1 og Ap-2 har motsatte effekter på Tie-2-reseptoren. Ap-1 er en agonist på Tie-2, mens Ap-2 er en antagonist av Ap-1 og konkurrerer om bindingsstedet på reseptoren. Tie-1 reseptoren er involvert i endotelcelledifferensiering og etablering av blodvesikler, mens Tie-2 reseptoren er involvert i vessikelremodulering og angiogen utvekst. Tie-2 reseptoren er viktig for kommunikasjonen mellom endotelceller og omkringliggende vev.²

ECM (ekstra cellulær matriks) sender essensielle signaler til endotelceller om å kontrollere deres levedyktighet, morfogenese, overlevelse, cellemigrasjon og reparasjon av skadet vev. Gjennom tumorprogresjon oppstår det forandringer på vevet som omringer tumoren. Det har blitt funnet en sammenheng mellom sårtilheling og tumorstroma, i og med at begge forholdene er karakterisert av økt fibrinogendannelse og økt vesikkelpermeabilitet og inflammasjon. Dette fører til trombinaktivering som igjen resulterer i fibrindannelse. Det blir da dannet en midlertidig matriks. Remodulering av endotelceller og matriksdannelse er en essensiell prosess i utvikling av angiogenese. Matriks metalloproteinaser (MMP) er sentrale enzymer som er involvert i ECM-nedbrytningen og remodulering av endoteleller.

Matriks metalloproteinaser degraderer stort sett alle typer ECM-komponenter. MMP-er fører til frigjøring av angiogene faktorer. MMP-er kan også forhindre tumorprogresjon ved å frigjøre latente angiogene hemmende faktorer eller ved å frigjøre hemmende faktorer fra ECM-proteiner.

Alle MMP-er skilles ut i inaktiv form og aktiveres av plasmin, vekstfaktorer, eller andre aktive MMP-er. Det er noen MMP-er som har evnen til å blokkere angiogenese. Det gjelder da MMP-7, MMP-9 og MMP-12. Dette finner sted ved at disse MMP-ene konverterer plasminogen (som er forløperen til plasmin) til angiostatin, som er en potent angiogenesehemmer.⁴

1.1.4 Endogene angiogenese hemmere

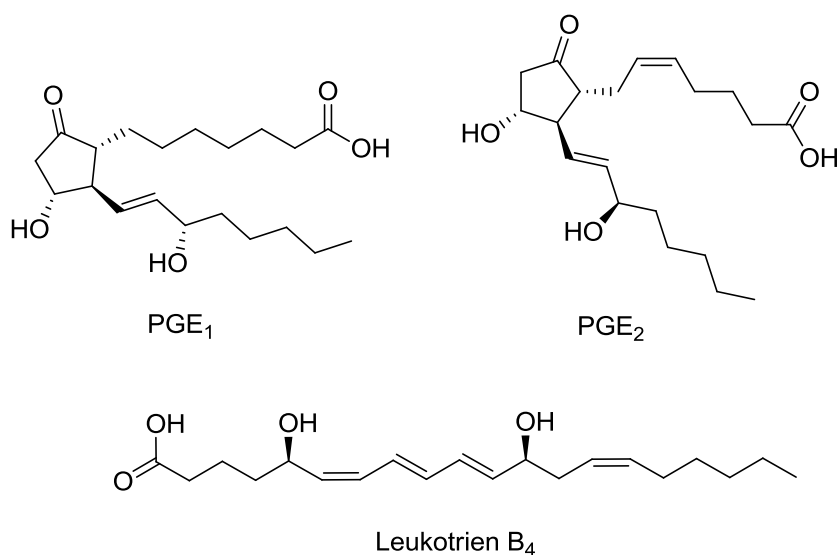
I de siste årene har flere angiogenese hemmere blitt identifisert. Nedenfor nevnes de viktigste angiogenesehemmere.⁴

- *Angiostatin* er et proteolytisk fragment av plasminogen.
- *Endostatin* er en meget potent endogen angiogenesehemmer. Denne endogene angiogenesehemmeren er et fragment av kollagen XVIII, et proteoglykan/kollagen som inngår i oppbygningen av den basale membranen. Substansen hemmer migrasjon av endotelceller *in vitro* og viste seg å være meget effektiv i *in vivo*-studier med musetumorer. Fysiologisk vevsproduksjon av endostatin katalyseres av proteolytiske enzymer, blant annet MMP.⁵
- *Antitrombin III* sirkulerer i inaktiv form, men når den blir enzymatisk kløyyt og denaturert aktiveres antitrombin og blir en endogen antiangiogen substans.⁴

1.2 Igangsetting av Inflammatorisk respons og resolusjon av inflammasjon

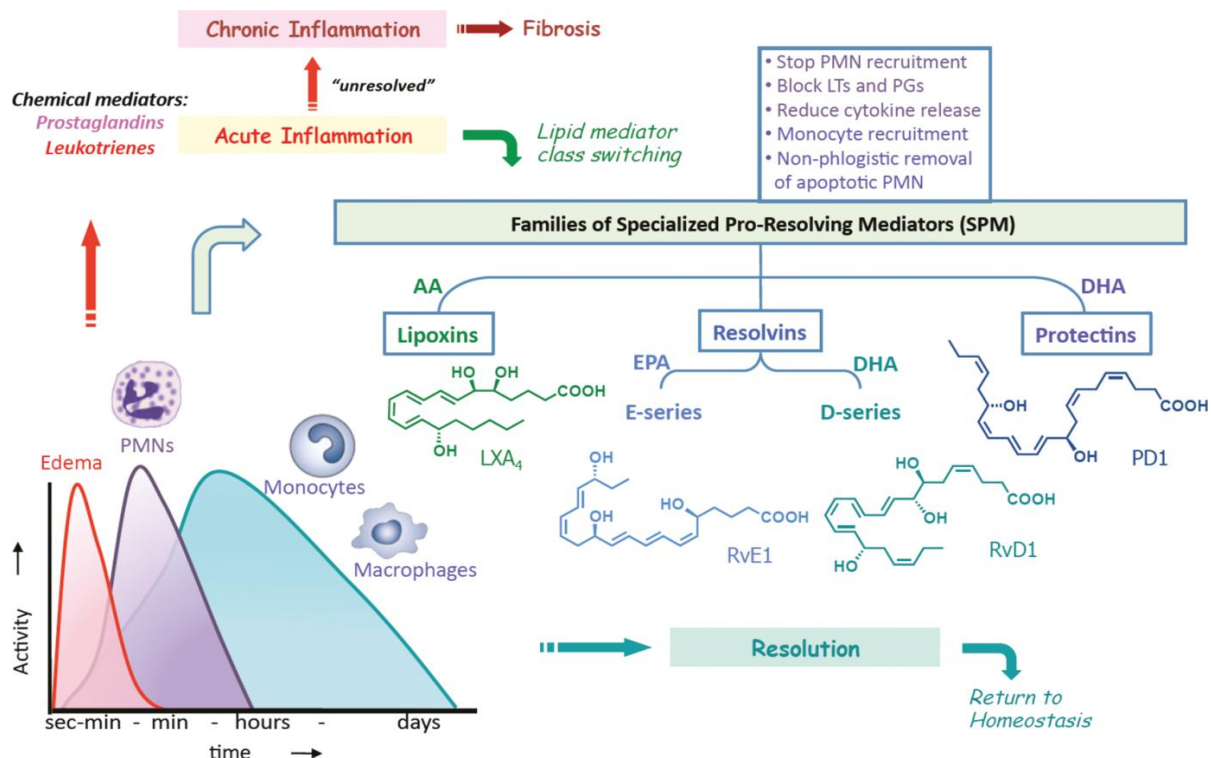
Lokal og akutt inflammasjon er vertscellens beskyttende respons på vevsskade og infeksjon. Den inflammatoriske responsen skal beskytte vertscellen likevel kan denne responsen føre til akutte, kroniske og systemiske inflammatoriske lidelser i vertscellen. Dette oppstår når inflammasjonen ikke er under vertscellens kontroll.⁶

Inflammasjonen starter med frigjøring av pro-inflammatoriske lipidmediatorer, slik som leukotriener og prostaglandiner.



Figur 3. Strukturer til PGE₁, PGE₂ og leukotrein B₄.

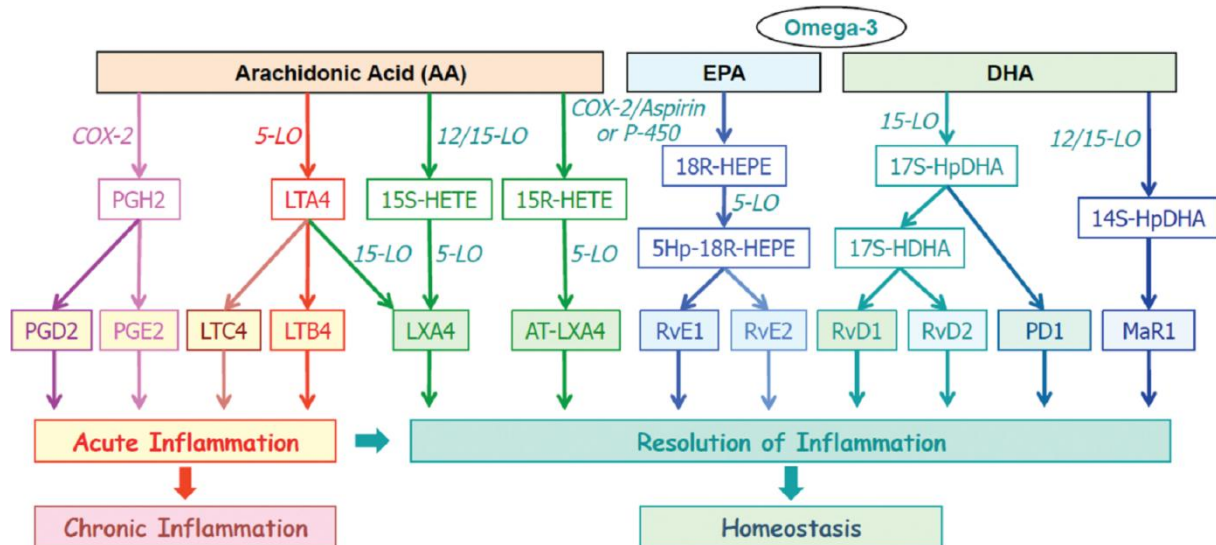
Det tar fra sekunder til minutter frigjøring av disse pro-resolusjonsmediatorene som regulerer blant annet ødem og øker innstrømning av nøytrofiler. Etter noen timer økes innstrømning av leukocytt, monocytter og makrofager. På et senere tidspunkt blir det andre lipidmediatorer dannet som resulterer i resolusjon av inflammasjon. Disse lipidmediatorene blir omtalt som resolviner og protektiner. Leukotriener og Prostaglandiner setter i gang en rekke signalkaskader som har som mål å ødelegge kilden for inflammasjonen og reparere eventuelt skadet vev. Nøytrofiler blir tiltrukket mot inflammasjonsstedet av leukotrin B₄ som er en potent kjemotaktisk substans.¹ Prostaglandiner E₂ og D₂ (PGE₂ og PGD₂) bidrar til ytterligere å akselerere opp inflammatoriske prosessen. Utskillelse av prostaglandiner og leukotriener ender med akutt inflammasjon.⁷



Figur 4. Inflammatorisk respons og resolusjonstidsramme. Figuren viser også funksjonen til pro-resolusjonslipidmediatorer.¹

1.2.1 Lipidmediators signalvei i inflammasjon og resolusjon

Pr. i dag finnes det mange endogene polyumettede fettsyrer (PUFA) med potent antiinflammatorisk effekt. Disse fettsyrene omtales som pro-resolusjonslipid mediatorer. Omega-3 og ω-6 er to klasser av PUFA og blir laget i kroppen *via* biosyntese av henholdsvis linolinsyre (LA) og α-linolinsyre. LA og LNA kan ikke syntetiseres i kroppen og må bli tilført gjennom kosten (i form av DHA, EPA eller DPA) for å dekke kroppens behov.¹

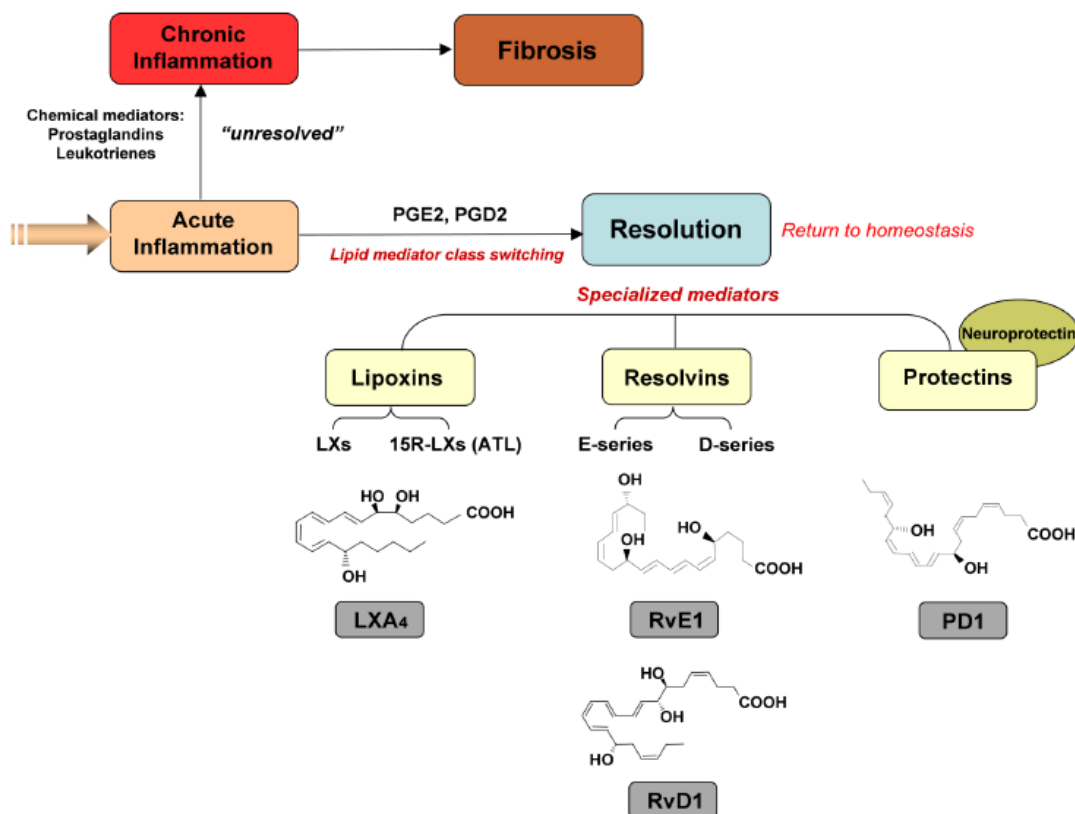


Figur 5. Biosyntetisk og effekt av en rekke fettsyrer avledet fra arakidonsyre (AA), eikosapentansyre (EPA), og dokosaheksansyre (DHA) ¹

1.2.2 Proinflammatoriske lipid mediatorer fra arakidonsyre

Utskillelse av PUFA starter når inflammasjonen er kommet på sitt høyeste nivå. Det blir da skilt ut arakidonsyre (AA) og de to ω -3 fettsyrene, eikosapentansyre (EPA) og dokosaheksansyre (DHA). EPA og DHA setter i gang produksjon av en rekke andre biosyntetiske fettsyrer som involverer enzymer som lipoksygenaser (5-LO, 12-LO og 15-LO) og syklogenaser, hovedsakelig syklooksygenase-2 (COX-2).¹

AA har lenge vært kjent å være involvert i startfase av inflammasjonen ved å danne pro-inflammatoriske leukotriener (LTB₄ og LTC₄) og prostaglandiner (PGE₂ og PGD₂).^{2, 8} AA er involvert i biosyntese av anti-inflammatoriske og pro-resolusjonsfase mediatorer. AA er forløperen til blant annet lipoksiner (LXA₄ og LXB₄) som lages i kroppen ved en flertrinns biosynteseprosess.⁹



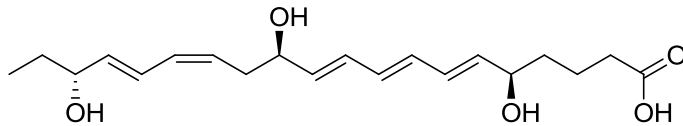
Figur 6. Kronisk inflammasjon og resolusjon av akutt inflammasjon.¹⁰

Oksidasjonsenzymene 5-LO og 12-LO omdanner AA til lipoksiner og det blir dannet LTA₄ som et mellomprodukt (se figur 5). Man har observert at blokkering eller reduksjon av LTA₄-hydrolase gir økning i produksjon av endogene LXA₄-biosyntese og en økt antiinflammatorisk respons. De epimere «aspirin-triggered» lipokiner (AT-LXA₄ og AT-LXB₄) har samme biologiske effekter som lipoksiner men blir dannet via COX-2 i nærvær av acetylsalisylsyre eller P450.^{2, 11}

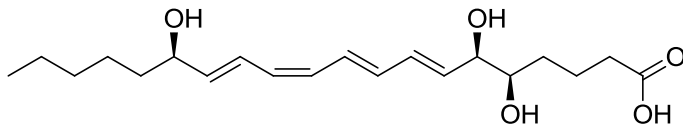
Både LXA₄ og AT-LXA₄ virker på G-proteinkoblede reseptor-32 (GPR-32)¹² og ser ut til å være en potent antiinflammatorisk hemmer.¹³

1.2.3 Nye pro-resolusjons lipidmediatorer fra ω -3 fettsyrer

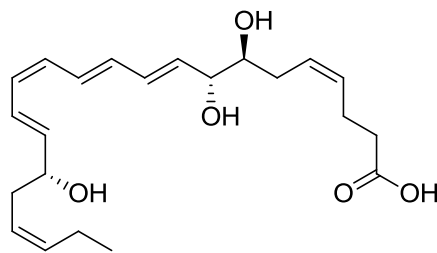
I avsnittet ovenfor ble DHA og EPA nevnt som to ω -3-fettsyrer, og oksidasjon av disse fettsyrene *via* lipoksigenaser og COX-2 gir en rekke andre interessante oksiderte fettsyrer. Blant annet resolviner, lipoksiner og protektiner er vist i figur 7:



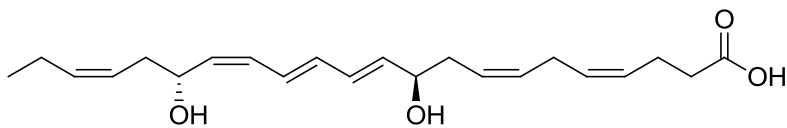
Resolvin E1



Lipoxin A4



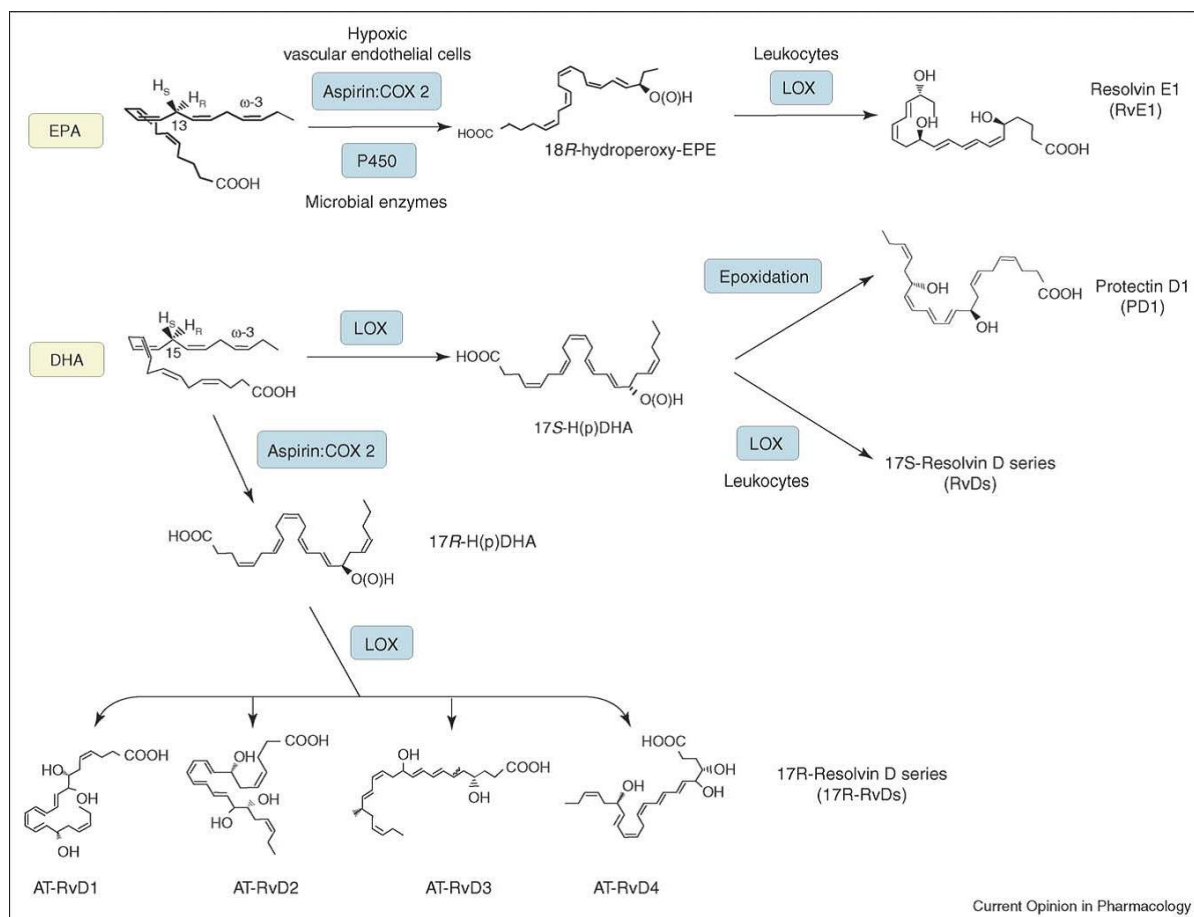
Resolvin D1



Protectin D1

Figur 7. Strukturen til noen pro-resolusjonslipidmediatorer.

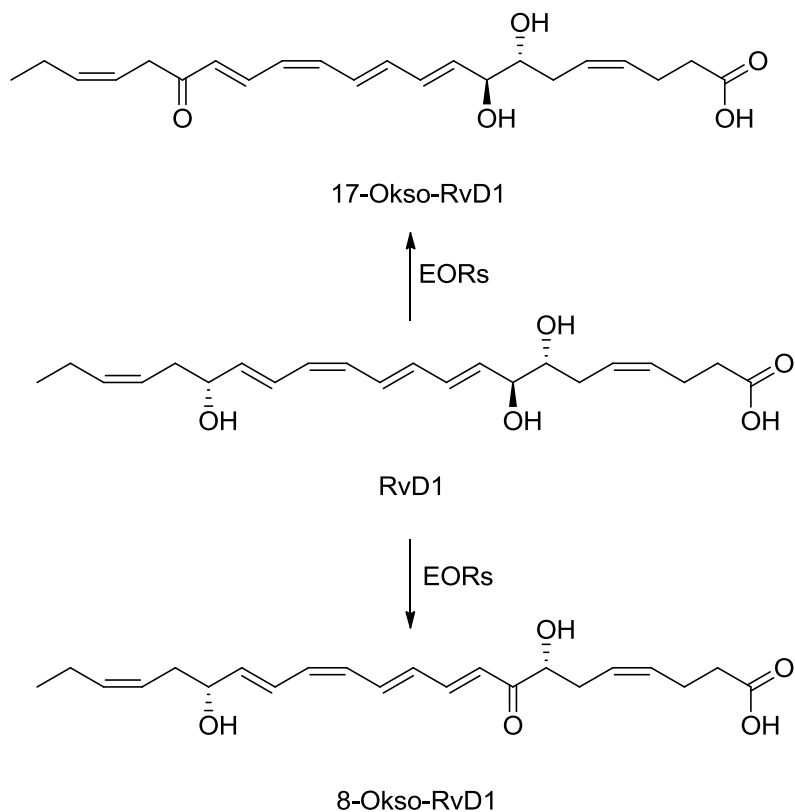
Enzymatisk oksidasjon av EPA og DHA fører til dannelsen av antiinflammatoriske og pro-resolusjonsfasemediatorer. Blant de dannede fettsyrer er E-serie resolviner (RvE1 og RvE2)¹⁴ fra EPA og D-serie resolviner (RvD1, RvD2, RvD3, RvD4, RvD5 og RvD6) fra DHA. Andre fettsyrederivater fra DHA er neuroprotektin (NPD1)/PD1 og maresiner (MaR1)^{14a, 15}



Figur 8. Biosyntese av resolviner og protektiner.¹⁴

*Fra artikkelen er det feil i strukturen til AT-RvD3; ved C-17 skal det være en OH-gruppe og ikke en CH₃-gruppe slik det er illustrert i figuren.

Resolvin D-serie inaktiveres/metaboliseres raskt i kroppen av eicosanoid oksireduktaser (EORs). Dette er vist i figur 9 nedenfor:



Figur 9. Metabolitter av RvD1

Ut ifra figuren ser vi at EORs oksiderer OH-gruppene ved C-17 og C-8 til et keton, mens OH-gruppen ved C-7 forblir uberørt.

Det er gjort omfattende studier både *in-vivo* og *in-vitro* på resolviner som tyder på at denne stoffklassen har interessante antiinflammatoriske effekter på ulike biologiske systemer.¹⁶

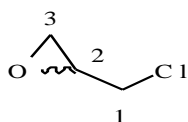
1.3 Generelt om epoksider

Epoksider (oksiraner) er svært reaktiv syklisk eter. Den høye ringspenningen gir opphav for høy reaktivitet i epoksider. Bindingsvinkler i epoksider er tilnærmet 60° , og forskyver bindingselektronene i 3-ringen mot hverandre. Dermed er epoksider mer reaktive enn vanlige etere, eksempelvis dietyleter.

Ringspenningen gjør det lettere for epoksider å undergå syre-base katalysert ringåpning enn kløyving av vanlige etere.¹⁷

1.3.1 Regioselektiv ringåpning av epoksider

Epiklorhydrin, (figur 10), har tre mulige karbonatomer som kan utsettes for nukleofile angrep. Dersom epiklorhydrin reagerer med alkohol kan angrep på C-2 utelukkes.



Figur 10. Epiklorhydrin

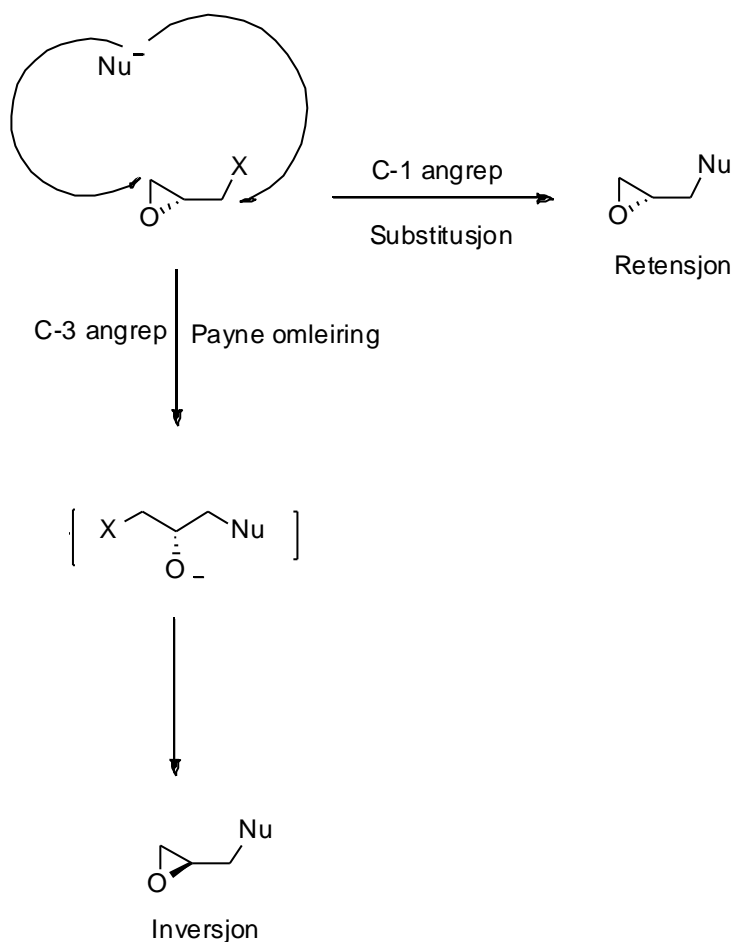
Regioselektiv ringåpning av oksiraner med ulike nukleofiler er en viktig transformasjon og har et bredt bruksområde i organisk syntese, spesielt i farmasøytisk industri. Kjemo-og regioselektiv ringåpning av oksiraner avhenger av reaksjonsbetingelser.

Reaksjoner av oksiraner omfatter to transformasjonstyper; ring-åpning-og substitusjonstransformasjon (figur 6). Førstnevnte transformasjonen oppnås ved bruk av basiske betingelser *via* Payne omleiring. Ved bruk av homokiral epiklorhydrin oppstår det inversjon av konfigurasjon ved det ene stereogene senteret på C-2.

Substitusjonstransformasjonen åpnes når X-gruppen er en god utgående gruppe slik kloridet i epiklorhydrin, men likevel er C-3 angrepet mer favorisert. Konkurransen mellom C-1 og C-3 angrep var først systematisk studert under basiske forhold av McClure et al.¹⁸ Baser som er brukt til angrep ved C-3 er blant annet fenoksid, K_2CO_3 og NaH

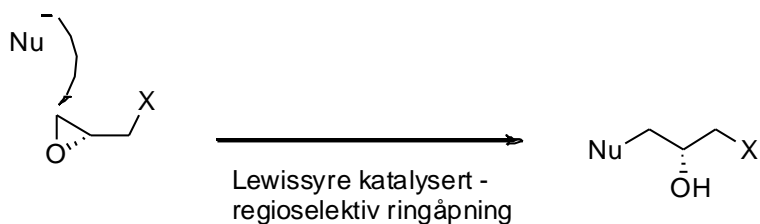
Sharpless et al har kommet fram til at selektiviteten av ringåpningen kan forbedres ved bruk av $Ti(OR)_4$ -katalysatorer.¹⁹

Substitusjonen med basiske betingelser fører til retensjon av konfigurasjonen og resulterer i samme produkt som Payne omleiring (en intramolekylær ringåpning av epoksider) gir.



Figur 11. Ringåpning av oksiraner.²⁰

Dersom optisk rene epoksider utsettes for Lewisyre-katalysert ringåpning resulterer dette i retensjon av konfigurasjon (Figur 6). Bruk av Lewisyre som katalysatorer vil forhindre ringlukking. I slike betingelser oppstår det C-3 angrep ved at Lewisyren aktiverer oksygenet i ringen slik at C-3 blir en ytterligere bedre elektrofil.¹⁷

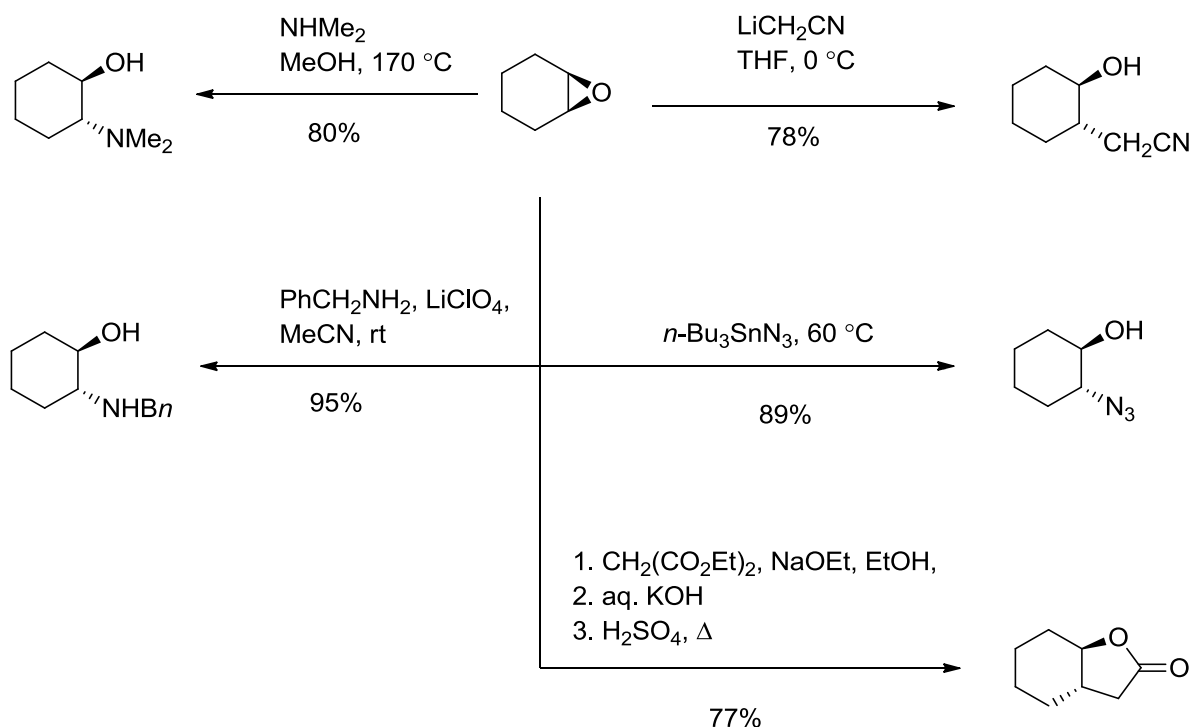


Figur 12. Regiosektiv ringåpning.^{19a, 21}

Det er få metoder som beskriver ringåpningen av epoksider med alkoholer som nukleofiler. De fleste metoder er blitt utført ved alkaliske betingelser og høye temperaturer.²²

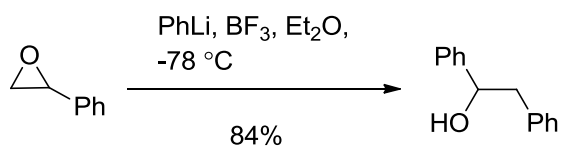
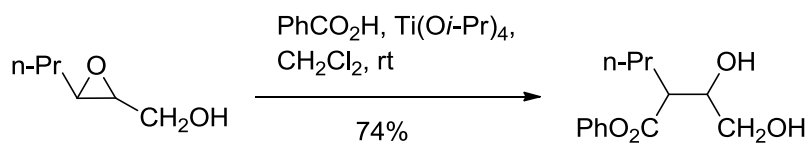
1.3.2 Reaksjoner med epoksider

Ringspenningen i epoksider gjør at epoksider har et bredt bruksområde i organisk syntese. De fleste ringåpningsreaksjoner av epoksider foregår *via* S_N2-reaksjoner med alkyner, alkylitium, tioler, malanoatanioner og hydrid (LiAlH₄) som klassiske nukleofiler. Bruk av protiske løsemidler eller O-koordinerte metallkationer (Lewissyrer) kan hjelpe til med å svekke C-O bindingen og dramatisk øke reaksjonshastigheten.²³



Skjema 1. Nukleofile ringåpningsreaksjoner med epoksider.²³

Sterke organometalliske nukleofiler som alkylittium gir ofte opphav for biprodukter/sidereaksjoner, men ved tilsetning av borontrifluorid (BF₃) og senking av reaksjonstemperaturen til -78 °C kan man oppnå rene reaksjoner.



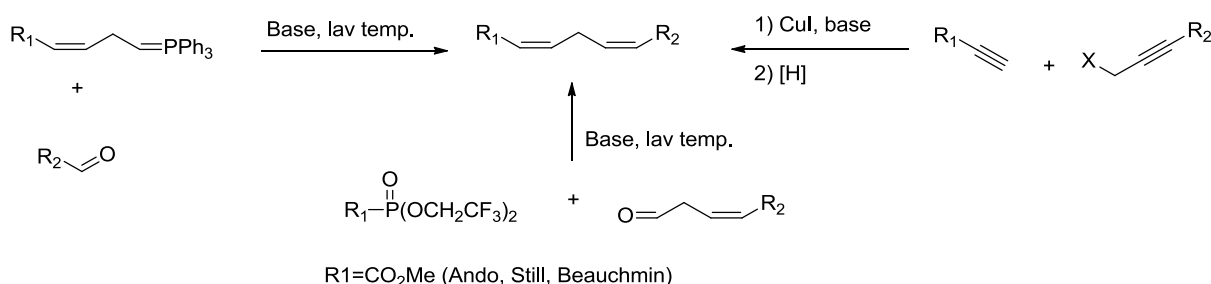
Skjema 2. Reaksjoner av epoksider med organolittiummetaller.²⁴

1.4 Syntese av diener

«Skipped» (Z,Z) diener gjenfinnes i mange natur og eller biologiske forbindelser.

Polyumettede fettsyrer og metabolitter av arakidonsyre, kan nevnes som eksempler.

Det er blitt rapportert mange forskjellige syntesemetoder for polyumettede fettsyrer med «skipped» (2,2) diener. De fleste metodene involverer Cu(I)-katalysert propargyl -eller allylsubstitusjon av halider eller tosylater ved hjelp av Grignard reagenser, etterfulgt av stereoselektiv reduksjon av trippelbinding.²⁵



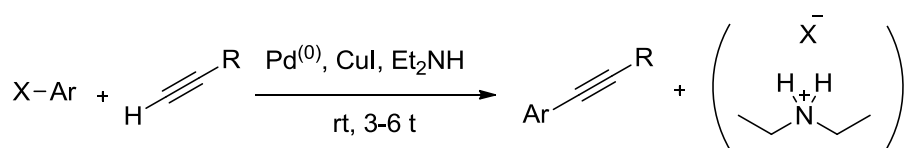
Skjema 3. Mest kjente syntesemetoder for skipped diener.

Direkte substitusjon av propargylhalider ved bruk av propargylalkoholer har blitt beskrevet i vandig dimetylsulfoksid løsning i nærvær av *tert*-butylamin og katalytisk mengde av Cu(1)-salt. Syntese av β-diyner fra propargylhalider og 1-alkyner, i en blanding av THF og heksametylfosforamid, i nærvær av Cu(I)jodid og 1,5-diazabisyklo[4.3.0] non-5-en, er blitt rapportert.²⁵

En annen metode for syntese av diyner er å utføre en direkte substitusjon av allylhalider med terminale alkyner. Dette gjøres i nærvær av enten natrium-eller kaliumkarbonat, katalytiske mengder av kobberjodid og *tetra-n*-butylammoniumhalid. Reaksjonen resulterer som oftest i høye utbytter.²⁶ Reaksjonen gir høy kjemo-og regioselektivitet og uten dannelse av allener.²⁵

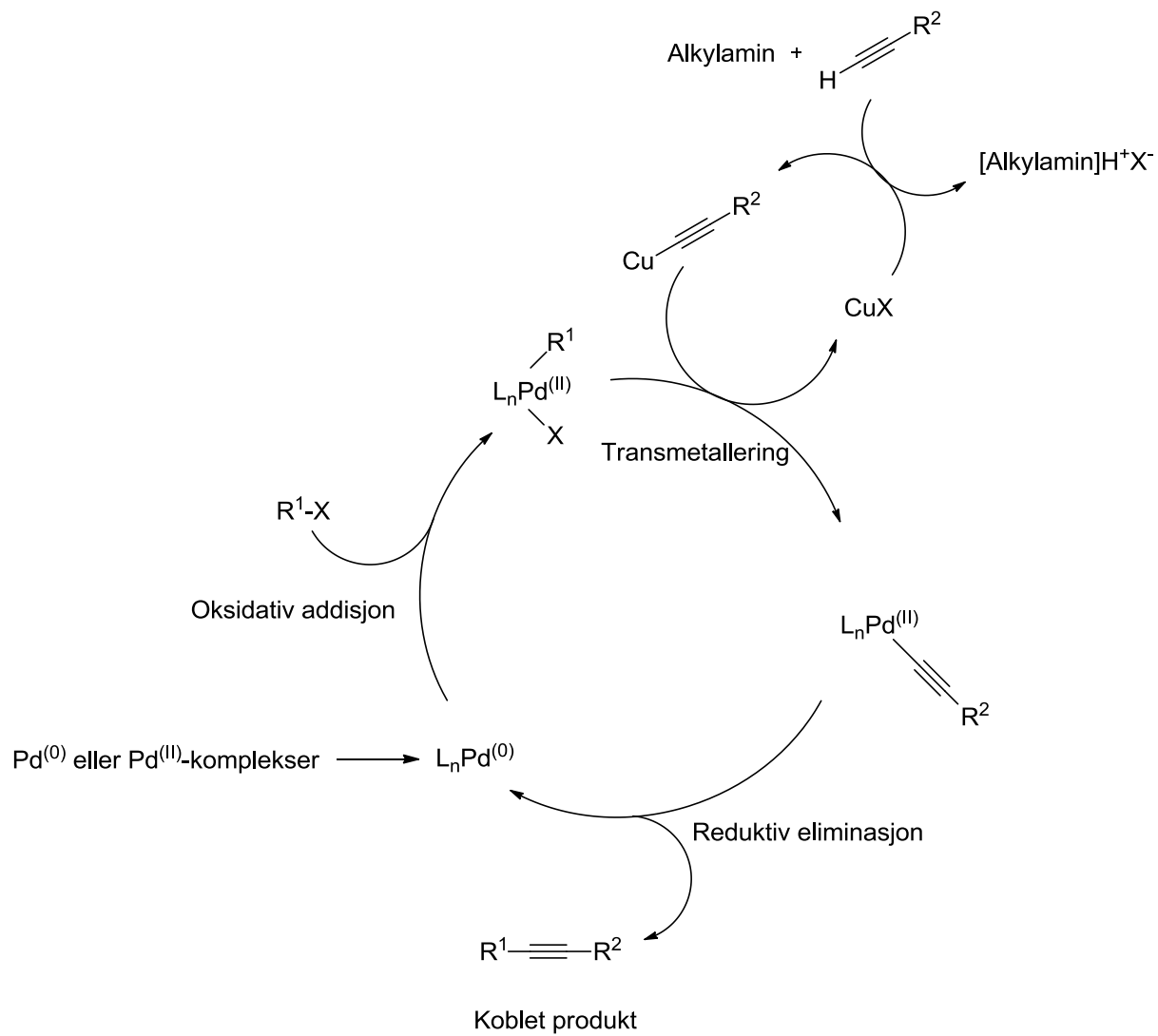
1.5 Sonogashira-reaksjonen

Sonogashira-koblingen har fått navnet etter Kenkichi Sonogashira. Den klassiske Sonogashirakoblingen foregår mellom et terminalt alkyn og et halid som sitter på et sp^2 -hybridisert karbonatom, for eksempel et arylhalid. Terminale alkyner kan kobles sammen med aryl-eller vinylhalider ved å bruke katalytisk mengder palladium. Slike koblinger er kjent som Sonogashira-reaksjonen. Katalysatoren er $Pd^{(0)}$ -kompleks som er favorisert i nærvær av en base (vanligvis et alkylamin). Det er vanlig at det brukes kobberjodid for å aktivere alkynet.²⁸



Skjema 4. Sonogashirakobling

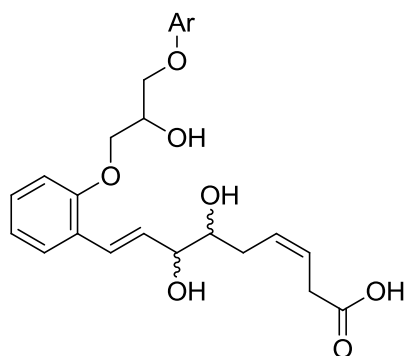
Reaksjonen utføres ofte ved romtemperatur, noe som gjør på at reaksjonen ofte kan anvendes for sensitive substrater. Illustrasjon over reaksjonen er vist i skjema 5. Oksidativ addisjon av organiske halider gir palladium (II)-intermediær som undergår transmetallering med alkylnylkobber (genereres ved at terminale alkynet, basen og kobberjodid danner et kompleks). En reduktiv eliminasjon oppstår så ved at disse to organiske ligandene kobles sammen. Produktet blir dannet og man får regenerert palladium(0)-katalysatoren.²⁸



Figur 13. Illustrasjon over Sonogashira-reaksjonen.²⁷

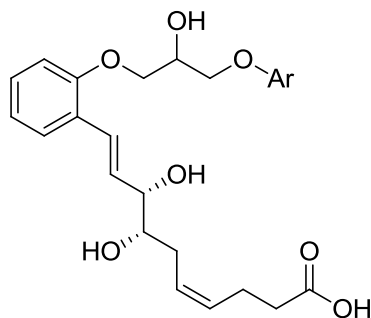
1.6 Mål for oppgaven

Målet for denne oppgaven er å syntetisere analoger av resolvin D1 og undersøke deres antiangiogenetiske aktivitet. Vi ønsket å framstille en eller flere av analogene vist i figur 14:



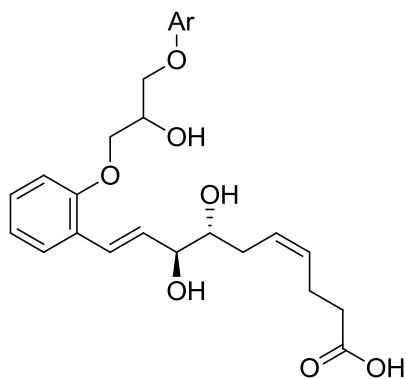
Rasemisk resolvin D-1 analog
Ar=Ph, Para-F-Ph

A - 1



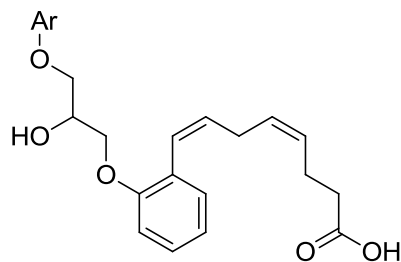
17-S resolvin D1 analog
Ar=Ph, Para-F-Ph

A - 2



17-R resolvin D1 analog
Ar=Ph, Para-F-Ph

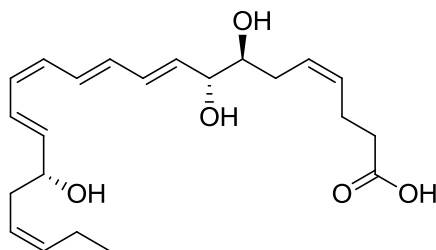
A - 3



Resolvin D-1 analog
med to cis-dobbelbindinger
Ar=Ph, Para-F-Ph

Målmolekylet

A - 4



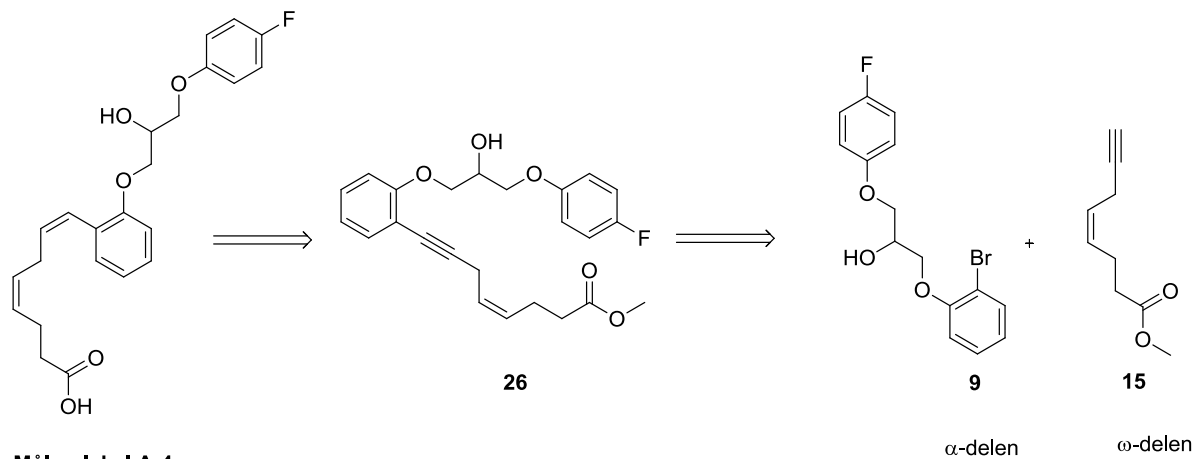
Resolvin D1

Figur 14. Resolvin D1-analoger.

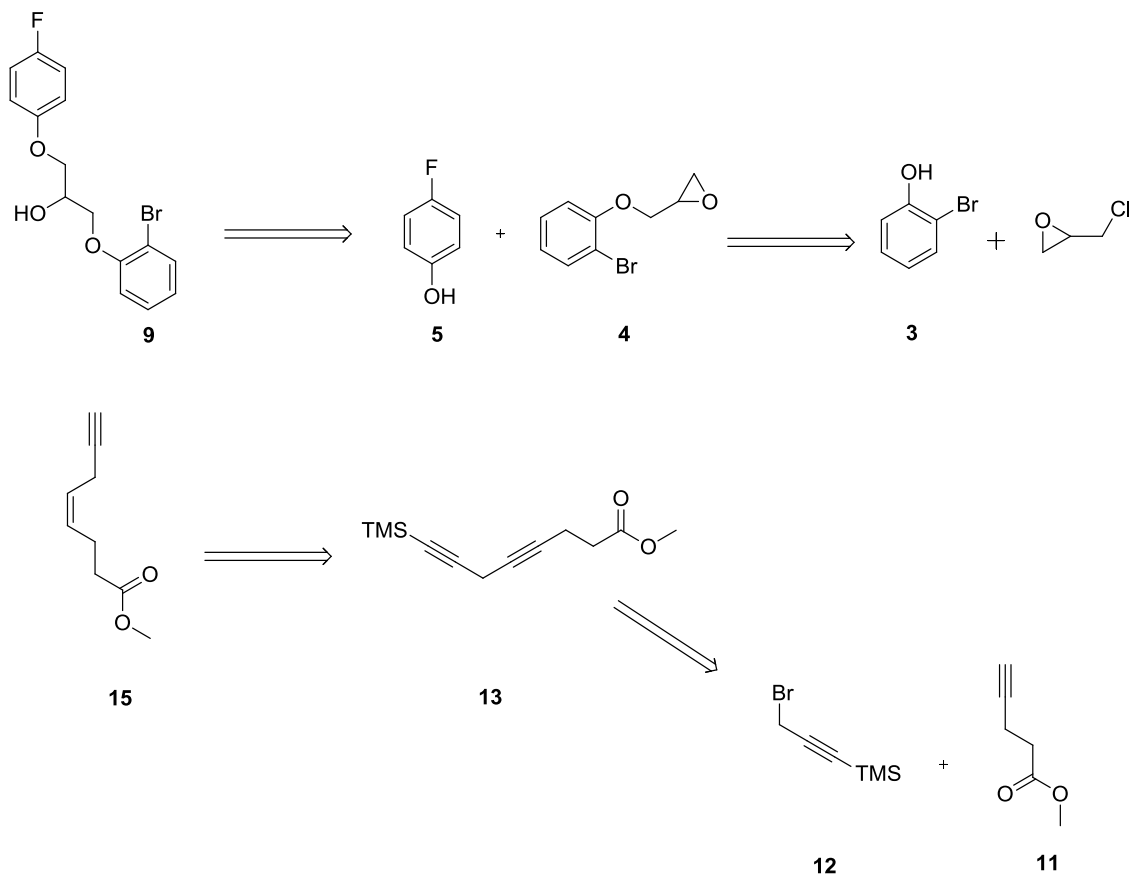
På grunn av begrenset tid ble det fokusert på å syntetisere resolvin D1 analog A-4 som vist i figur 14 ovenfor.

1.7 Retrosyntetisk analyse

Syntese strategi A:



Målmolekyl A-4



Figur 15. Retrosyntetisk analyse alternativ A av målmolekylet

Planen var først å syntetisere forbindelse **9** for så å koble den med forbindelse **15** via Sonogashira-kobling.

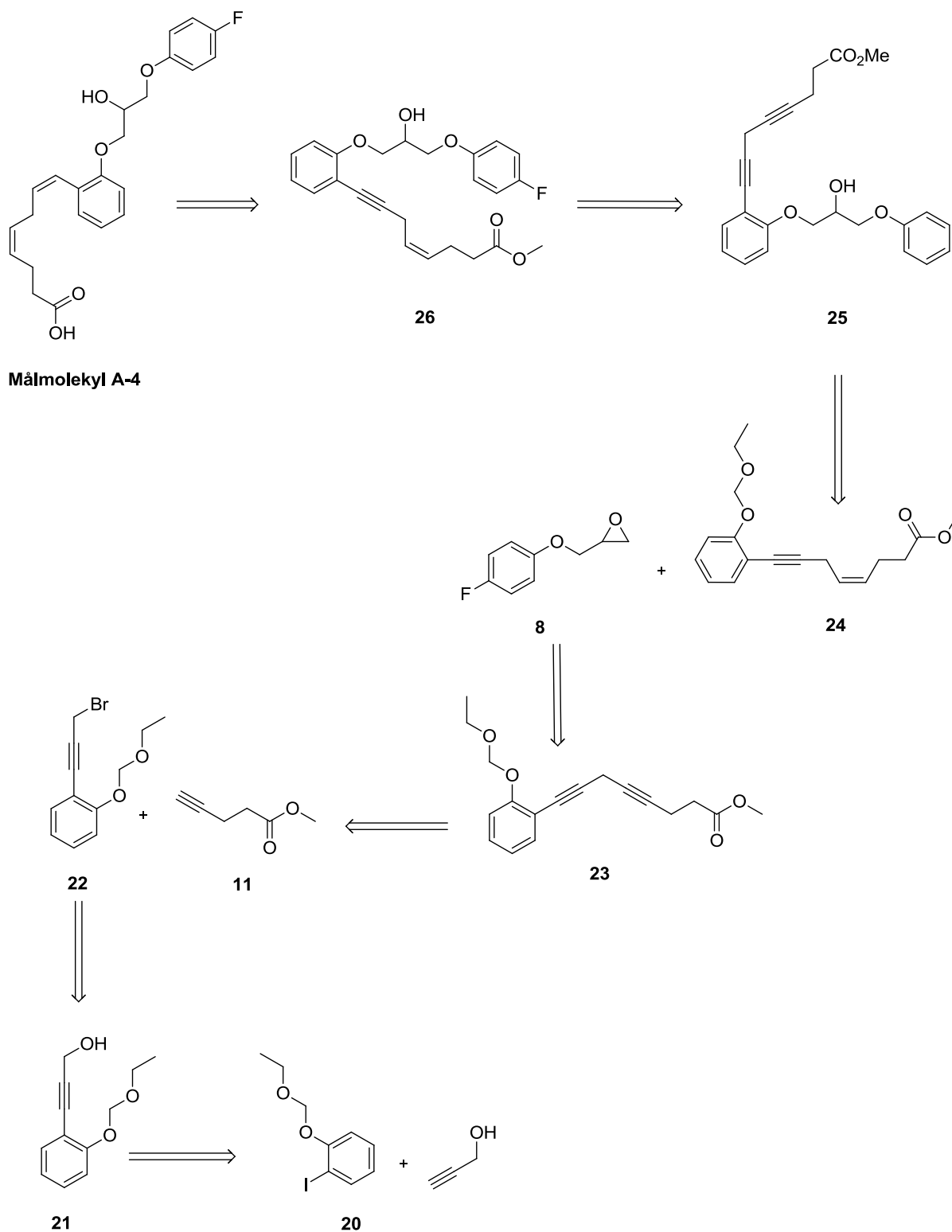
Syntesen av forbindelse **9** bestod av 2 trinn. I første trinnet skulle 2-bromfenol reageres med epiklorhydrin i en S_N2 -reaksjon med kaliumkarbonat som base. Det skulle gi forbindelse **4**. Deretter skulle forbindelse **4** reagere med 4-fluorfenol og K_2CO_3 som base for å gi forbindelse **9**.

Syntesen av forbindelse **15** startet med en kobberkobling av trimetylsilylpropargylbromid **12** med metyl-pent-4-ynat som skulle lages fra 4-pentynsyre og metanol. Neste trinn er en selektiv Lindlar-reduksjon av forbindelse **13**. Siste trinnet i alkynsyntesedelen var avbeskyttelse av forbindelse **14** med KF til forbindelse **15**.

Deretter skulle forbindelse **9** og forbindelse **15** kobles sammen via en Sonogashira-kobling. Tilslutt skulle trippelbindingen i forbindelse **22** reduseres.

Syntesestrategi B:

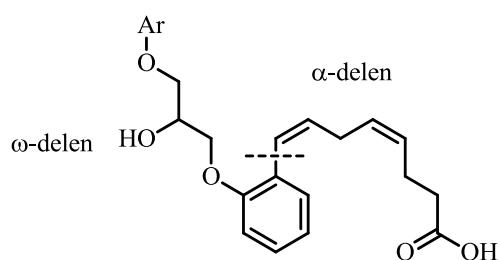
Dette var en mulig alternativ strategi til alternativ A:



Figur 16. Restrosyntetisk analyse alternativ B for målmolekyl A-4

Tanken bak retrosyntetisk analyse B var å beskytte 2-bromfenol (eller 2-jodfenol) med klormetyletyleter, for så å koble dette med propargylalkohol *via* Sonogashira-koblingen. Bromeringen av forbindelse **21** skulle gi forbindelse **22** som kunne bli koblet sammen med metylpent-4-ynat. Lindlar-reduksjon av forbindelse **23** skulle gi forbindelse **24**. Debeskyttelse av klormetyletyleter-gruppen burde gi den frie fenoliske alkoholen (forbindelse **25**) som skulle reageres med 4-fluorfenylglycidyleter *via* en S_N-2 substitusjonsreaksjon.

Målmolekylet er designet ved at det har: en α -og en ω -del:



Figur 17. Alfa-og ω -delen av målmolekylet.

Alfa-delen er et alkyn med en *cis*-dobbelbinding i C-4 og C-5, noe man finner igjen i strukturen til resolvin D1. Omega-delen i målmolekylet (gjenfinnes også i de andre analogene i figur 8) er basert på godt studerte PUFA lignende analoger.⁸

2 Resultater og diskusjon

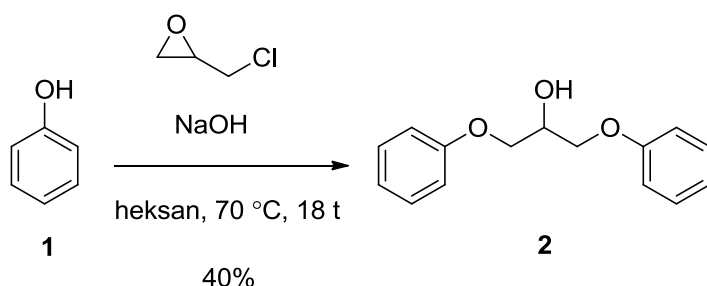
Forsøkene som ble utført er beskrevet i detalj, med framgangsmåte og resultater i kapittel 4, Eksperimentelt. Strukturoppklæring og analyse av synteseproduktene ble gjort ved hjelp av ^1H NMR og ^{13}C NMR.

Resultater fra syntesestrategi A:

2.1 Syntese av 2-bromfenylglycidyleter (forbindelse 4)

2.1.1 Modellreaksjon

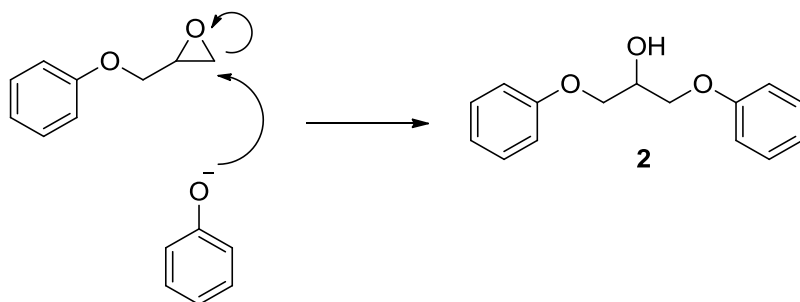
Syntesen av forbindelse 4 startet med en modellreaksjon der hensikten var å lage en enkel «modell» av forbindelse 4. Modellreaksjonen gikk ut på å lage 2-(fenoksymetoksy)oksiran/fenylglycidyleter av epiklorhydrin og fenol (skjema 6).



Skjema 5. Syntese av fenylglycidyleter.

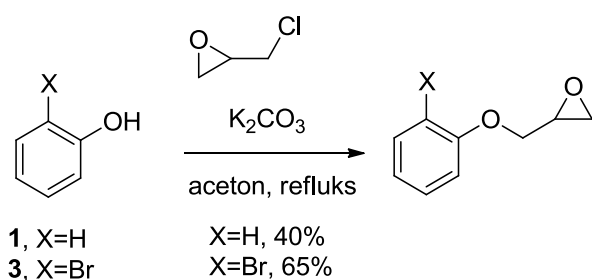
Prosedyren ble utført ved at 1 ekvivalent av fenol ble løst i 0,1 M vandig NaOH-løsning. Deretter ble 2,1 ekvivalenter av epiklorhydrin tilsatt. Med hensyn på den høye reaktiviteten til epiklorhydrin ble den tilsatt dråpevis *via* en dryppetrakt. Reaksjonsblandingen stod under omrøring i 18 timer ved reflux (70 °C). Produktet ble isolert, og NMR-spekterene av det isolerte produktet viste at det ble dannet dimeriseringsprodukt, altså 1,3 difenoksypropan-2-ol (figur 18).

Dannelse av dimeringsproduktet kan forklares ved at fenolatanionet angrep C-1 i epiklorhydrin (figur 1) og dannet et fenylglycidyleter (altså ønsket produkt). Deretter reagerte et nytt fenolatanion med det først dannede fenylglycidyleter og resulterte i dimeriseringsproduktet, forbindelse **2** (se figur 18):



Figur 18. Mulig reaksjonsmekanisme for dannelse av dimeriseringsproduktet.

Deretter ble det forsøkt å erstatte NaOH med K_2CO_3 og bruke tørr aceton som løsemiddel:



Skjema 6. Syntese av fenylglycidyleter

Bruk av K_2CO_3 som base og aceton gav riktig produkt i akseptabelt utbytte, se tabell 1.

Fenolen i reaksjonen ovenfor ble erstattet med 2-bromfenol. Dette for senere å koble denne delen av targetmolekylet med forbindelse **15**.

Tabell 1. Reaksjon av epiklorhydrin med to forskjellige alkoholer og forskjellige reaksjonsbetingelser:

Fenol	Ar	Tid	Utbytte
1		(timer)	%
A	-C ₆ H ₅	18	-
B	2-Br-C ₆ H ₅	18	40
C	2-Br-C ₆ H ₅	24	62
D	2-Br-C ₆ H ₅	24	65

Reaksjonsbetingelser:

1a (1 ekv.), epiklorhydrin (2.1 ekv.) i 0,4 M, 150 ml NaOH-vandig løsning under reflux.

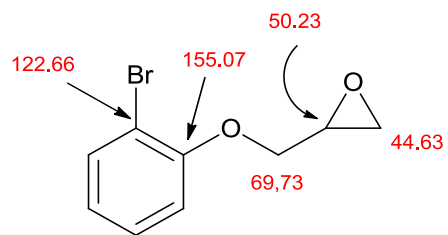
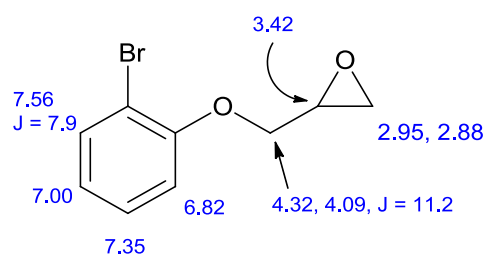
1b (1 ekv.), epiklorhydrin (7 ekv.), K₂CO₃ (3,7 ekv.) i tørr aceton (2,5 ml/mmol 1b) og under reflux (55 °C).

1c (1 ekv.), epiklorhydrin (4 ekv.), K₂CO₃ (2 ekv.) i tørr aceton (1,25 ml/mmol 1c) og under reflux (55 °C).²⁸

1d (1 ekv.), epiklorhydrin (4 ekv.), K₂CO₃ (2 ekv.) i tørr aceton (2,5 ml/mmol 1d) og under reflux (55 °C).²⁸

Slik man ser i tabell 1 ovenfor, ble utbyttet i denne reaksjonen 65%. Dette er ganske vanlig utbytte for slike reaksjoner, som rapportert i litteraturen.²⁸

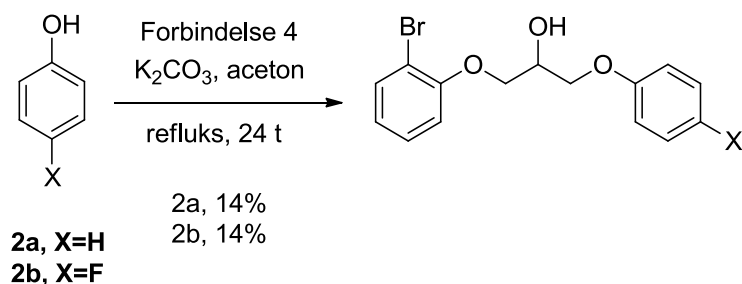
Figuren nedenfor viser kjemisk skiftverditilordning for forbindelse **4**. I tillegg til de karbonskiftverdiene som er illustrert i figur 19, ser man i ¹³C NMR-spekter 4 signaler med følgende kjemisk skift av ppm-verdier: 133.57, 128.79, 122.66 og 113.99. Disse signalene representerer de fire karbonatomene i aromatiske ringen. Det er vanskelig å si hvilket signal som tilhører hvilket karbonatom.



Figur 19. Kjemisk skiftverditilordning av ppm-verdier for forbindelse 4.

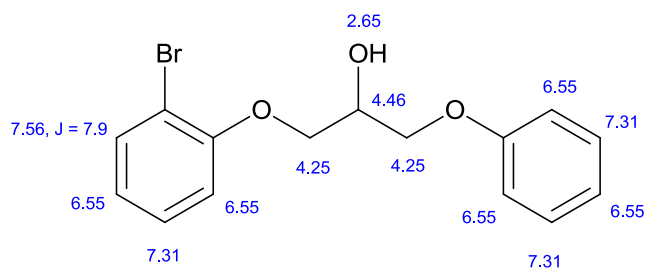
2.2 Syntese av 1-(2-bromfenoksy)-3-(4-fluorfenoksy)propan-2-ol (forbindelse 9)

Som introduksjon til denne syntesen prøvde vi først å åpne epoksidet i forbindelse 4 med fenol. Som base ble det brukt K_2CO_3 og løsemiddel som aceton. Dette gav riktig produkt men utbyttet var veldig lavt, se tabell 2.



Skjema 7. Reaksjon av fenol med 2-bromfenylglycidyleter

Figur 20 nedenfor viser kjemisk skiftverditilordning av ppm-verdier for forbindelse 7:

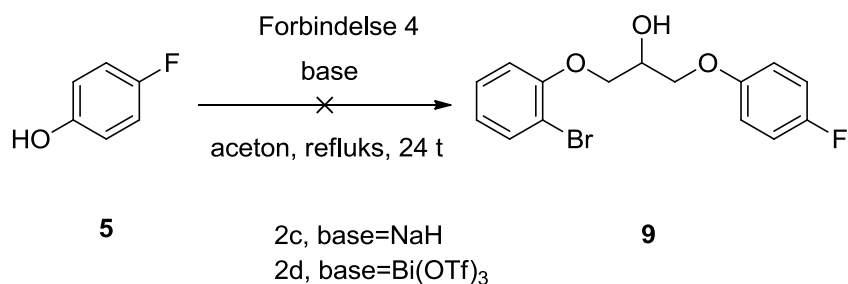


Figur 20. Kjemisk skiftverditilordning av ppm-verdier for forbindelse 7.

Fenolen ble erstattet med 4-fluorfenol slik at man får forbindelse 9. Utbyttet var ikke noe særlig bedre i denne reaksjonen enn med fenol, se tabell 2.

Man skulle tro at 4-fluorfenol er en mer reaktiv syre enn fenol, men det er ikke tilfelle her.

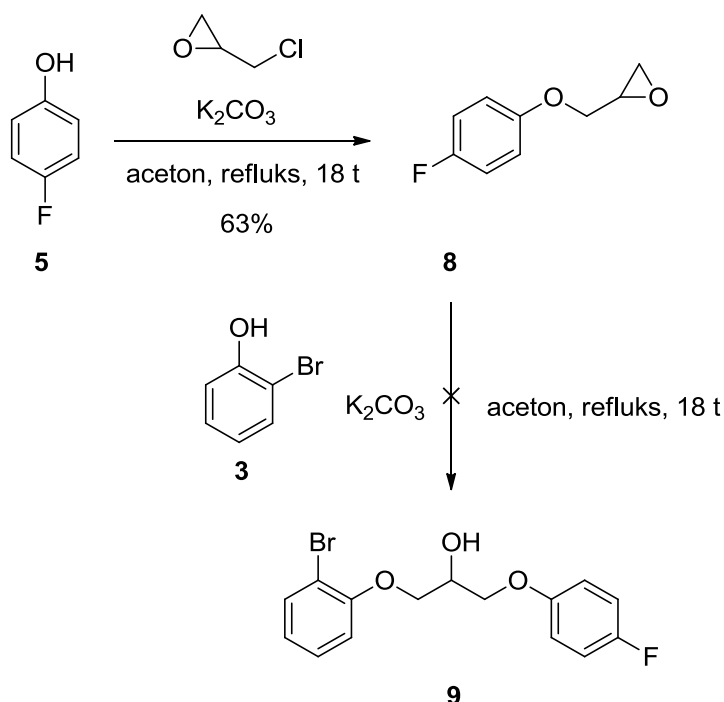
Det ble forsøkt å erstatte kaliumkarbonat med en sterkere base, NaH, i håp om å få et bedre utbytte. Dette gav mange biprodukter, noe som gjorde at reaksjonen ble stoppet.



Skjema 8. Bruk av NaH og Bi(OTf)₃ i reaksjonen av fenol med 2-bromfenylglycidyleter

Det finnes en del prosedyrer i litteraturen som tar for seg åpning av epoksider med alkoholer ved bruk av Lewisyrer.²⁹ Det ble forsøkt å reagere 4-fluorfenol med 2-bromfenylglycidyleter. Lewisyren som ble benyttet her var bismuttriflat, Bi(OTf)₃. Reaksjonen ble utført med og uten oppvarming, men i begge tilfellene ble det ikke observert noe produkt.

Videre ble det tenkt at man kunne starte med å reagere 4-fluorfenol med epiklorhydrin, for så å reagere det dannende produktet med 2-bromfenol:

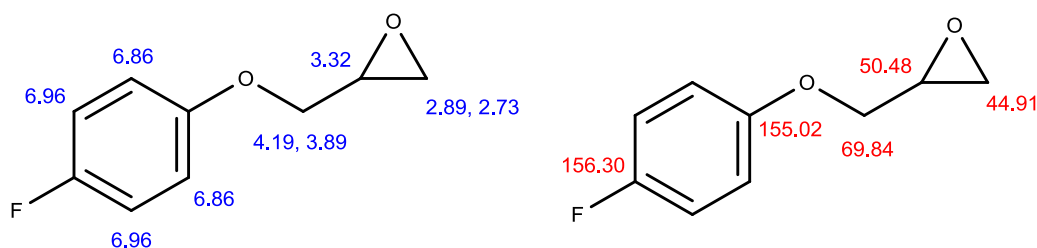


Skjema 9. Alternativ reaksjonsvei for forsøk på syntese av forbindelse 9

Åpning av epiklorhydrin med 4-fluorfenol gikk like lett som med 2-bromfenol, men det andre trinnet i syntesen (åpningen av epoksidet i forbindelse 8 med 2-bromfenol) gikk dårlig. Ut ifra ¹H NMR-spekter til det dannende produktet er det vanskelig å si hva som har blitt dannet.

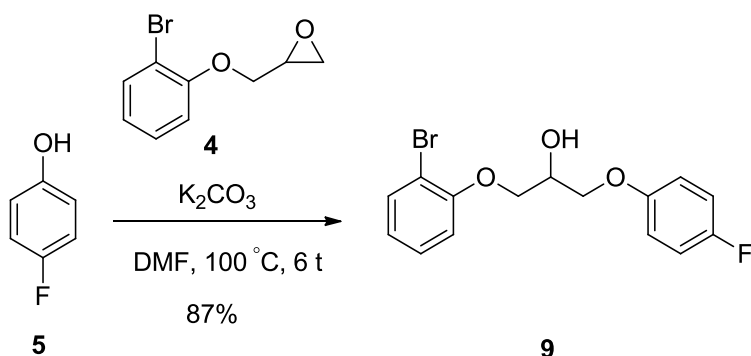
Årsaken til at reaksjonen ikke gikk bra kan skyldes sterisk hindring fra Br-atomet på 2-bromfenolatet slik at det blir vanskelig å angripe epoksidet i forbindelse **8**.

Figur 21 viser kjemisk skiftverditilordning for forbindelse **8**. ^{13}C -spekteret viser 7 signaler som representerer de 9 karbonatomene i molekylet. Signalet ved 29.80 ppm er en løsemiddelrest eller forurensning. De resterende signalene har følgende kjemisk skift av ppm-verdier: 159.18, 156.02, 154.74, 116.10, 115.89, 69.96, 50.21, 44.57.



Figur 21. Kjemisk skiftverditilordning av ppm-verdier for molekyl **8**.

Bruk av K_2CO_3 som base og løsemiddel som aceton var den eneste vellykkete syntesen, men den gav lavt utbytte. I syntesen av forbindelse **9**, ble rester av startmaterialet isolert ved hjelp av flash-kromatografi. Dette ble det tatt ^1H -spekter av. Man så at det isolerte materialet var rester av forbindelse **4**. Det indikerer at reaksjonen er treg og kanskje kan trenge mer varme eller lenger reaksjonstid eller et bedre egnet løsemiddel. Det første som ble gjort var å erstatte løsemiddelet med et annet som tåler høyere oppvarming. Tanken var å prøve DMF og varme opp reaksjonsblandingen til 100°C .



Skjema 10. Syntese av forbindelse **9**

Økningen av reaksjonstemperaturen økte utbytte fra 13% til 87%, med en reaksjonstid på 6 timer.

Tabell 2. Oversikt over reaksjoner som er gjort for syntese av forbindelse **9**:

Fenol	Substituent	Tid	Utbytte
2		(t)	%
a	-C ₆ H ₅	23	14
b	4-F-C ₆ H ₅	20	14
c	4-F-C ₆ H ₅	6	-
d	4-F-C ₆ H ₅	18	-
e	2-Br-C ₆ H ₅	18	-
f	4-F-C ₆ H ₅	18	30
g	4-F-C ₆ H ₅	6	87

Reaksjonsbetingelser:

2a) Fenol (1 ekv.), K₂CO₃ (2,5 ekv.), forbindelse 4 (1 ekv.) og aceton (2,5 ml/mmol).

2b) 4-Fluorfenol (1 ekv.), K₂CO₃ (2,5 ekv.), forbindelse 4 (1 ekv.) og aceton (2,5 ml/mmol).

2c) 4-fluorfenol (1 ekv.), NaH (1,2 ekv.), forbindelse 4 (1 ekv.) og THF (7 ml/mmol).

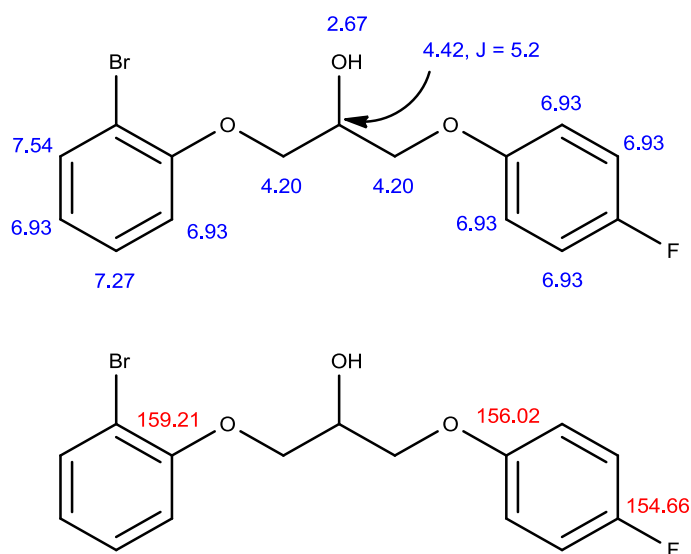
2d) 4-fluorfenol (1,2 ekv.), forbindelse 4 (1 ekv.), Bi(OTf)₃ (10 mol% og CH₂Cl₂ (2,5 ml/mmol).

2e) 2-bromfenol (1 ekv.), K₂CO₃ (2,5 ekv.) forbindelse 7 (1 ekv.) og aceton (25 ml/mmol).

2f) 4-fluorfenol (1 ekv.), forbindelse 4 (1 ekv.), K₂CO₃ (2,5 ekv.) og DMF (4 ml/mmol).

2g) 4-fluorfenol (1,4 ekv.), forbindelse 4 (1 ekv.), K₂CO₃ (3,5 ekv.) og DMF (4ml/mmol).

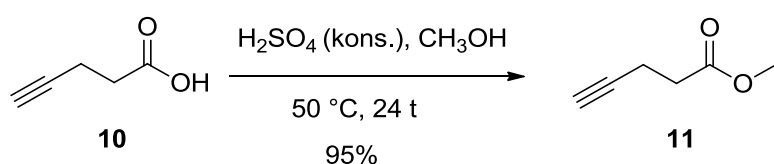
^{13}C NMR-spekter viser 15 signaler som representerer de 15 karbonatomene i molekylet. Følgende kjemisk skiftverdier antas å komme fra de to aromatiske ringene: 159.21 ppm, 156.05 ppm, 154.66 ppm, 133.49 ppm, 128.73 ppm, 122.75 ppm, 116.18 ppm, 115.88 ppm, 115.80 ppm, 115.69 ppm, 113.83 ppm, 112.55 ppm. Karbonatomene i den alifatiske delen av forbindelsen har følgende kjemisk skiftverdier: 69.98 (CH_2), 69.38 (CH_2), 68.75 (CH-OH).



Figur 22. Kjemisk skiftverditilordning av ppm-verdier for forbindelse **9**.

2.3 Syntese av metyl pent-4-ynat (forbindelse 11)

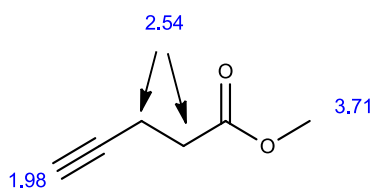
Forbindelse **11** er ikke kommersiell tilgjengelig, men 4-pentynsyre (forbindelse **10**) er tilgjengelig. Det ble laget ester av forbindelse **10** ved å bruke metanol og katalytisk mengde av svovelsyre.³⁰ Denne prosedyren gikk bra med enkel opparbeidelse. Det eneste som var problematisk med forbindelse **11** er at stoffet er ganske flyktig. Det skal ikke mye til for å miste stoffet ved inndamping på rotavapor. Man kunne heller forsøkt å kvitte seg med rester av løsemiddel (metanol) ved å destillere bort metanol vanlig destillasjon.



Skjema 11. Syntese av metylpent-4-ynat (forbindelse **11**)

Forestringen er viktig med hensyn på neste trinn i syntesen som går ut på å koble esteren, forbindelse **11** med trimetylsilylpropargylbromid.³¹

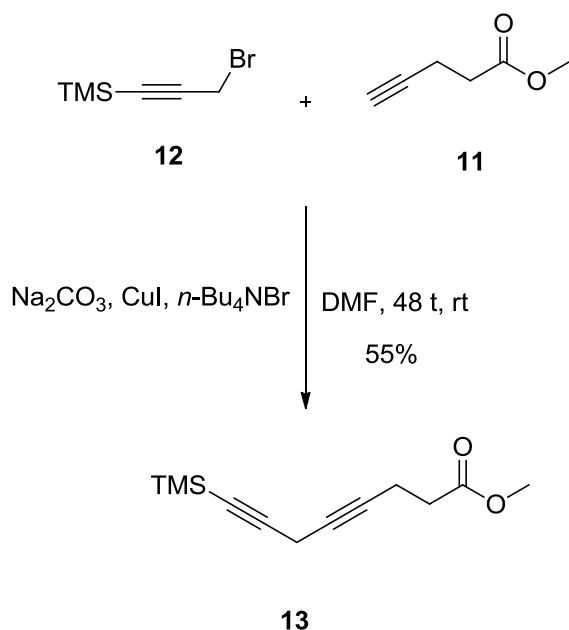
^{13}C NMR-spekter viser 6 signaler som representerer de 6 karbonatomene i molekylet. Noen av signalene er illustrert i figur 23 nedenfor. De resterende har følgende kjemisk skift av ppm-verdier: 171.83 ($\text{C}=\text{O}$), 51.45 (OMe), 82.11 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 68.67 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 32.81 (CH_2) og 14.01 (CH_2).



Figur 23. Kjemisk skiftverditilordning av ppm-verdier for forbindelse **11**.

2.4 Syntese av metyl 8-(trimetylsilyl)okta-4,7-diyntat (forbindelse 13)

Syntesen av forbindelse 13 (diynet) ble gjort ved å koble forbindelse 11 med forbindelse 12 ved såkalt kobberkobling.³¹



Skjema 12. Syntese av metyl-8-(trimetylsilyl)okta-4,7-diyntat (forbindelse 13).

Dette er en sensitiv reaksjon på grunn av produktet var meget dårlig stabilt og kan degradere/isomerisere og danne allener³². Reaksjonen er, som ble nevnt ovenfor, sensitiv luft eller fuktighet i reaksjonskolben. Derfor er det meget viktig at reaksjonen utføres under inært atmosfær. Dessuten er det meget viktig å beskytte det dannede produktet mot lys ved å dekke glassutstyr med aluminiumfolie eller noe tilsvarende. Under inndamping av solvent på rotvapor er det også meget viktig at man ikke bruker varme til dette formålet. Luft eller fuktighet er drivkraften for dannelsen av allener i denne reaksjonen. Opparbeidelsen bør utføres raskt da produktet ikke tåler oppevaring, og hvis det blir nødvendig må produktet oppvebares i fryseren og ikke over lang tid.

Som strukturen til forbindelse **13** viser, er stoffet ikke-UV-synlig. Det ble brukt anisaldehyd som dipp for å framkalle/detektere stoffet. Alkynet **13** er veldig sensitiv for anisaldehyd og blir farget mørkbrunt.

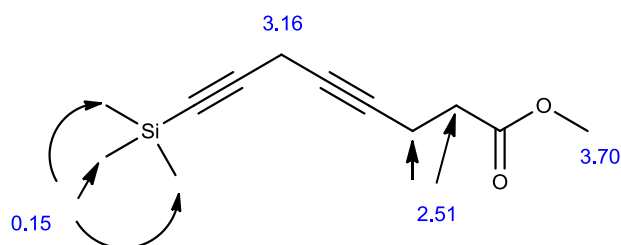
Tabell 3. Syntese av forbindelse **13** med ulike reaksjonstider:

Forsøk	Tid	Utbytte
	(t)	%
a	20	34
b	36	44
c	48	55

Reaksjonsbetingelser: Se kapittel 4, eksperimentell del, syntese av metyl 8-(trimetylsilyl)okta-4,7-dynat.

Figur 24 nedenfor viser kjemisk skiftverditilordning av forbindelse **13**. Da molekylet er ustabil og bør reduseres så raskt som mulig, er det litt problematisk å ta ^{13}C NMR-spekter av forbindelsen.

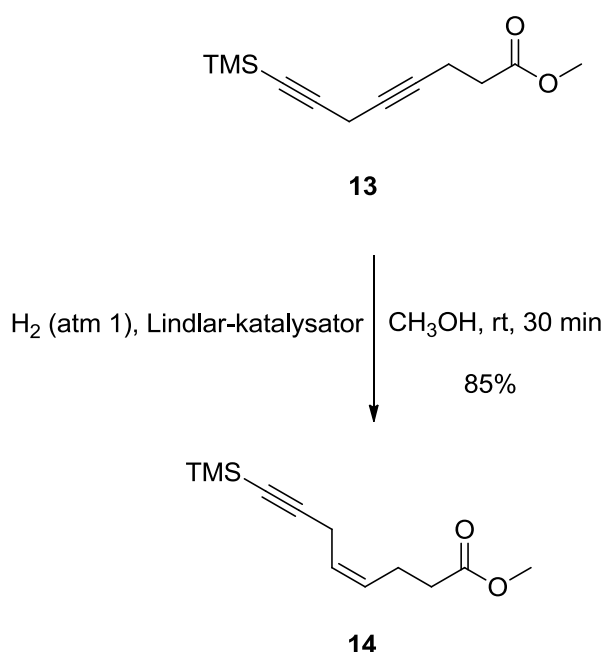
^{13}C NMR-spekter for forbindelse **13** viser flere signaler enn det man forventer. Signalene ved δ 10.84-9.75 og δ 68.94 antas å være en forurensning. Uten om disse to signalene, ser man 10 signaler i spekteret som representerer antall karbonatomer i molekylet. Signalet ved δ 0.15 ppm representerer metylgruppene i TMS-gruppen. Noen av signalene er illustrert i figuren nedenfor. De resterende har følgende kjemisk skift av ppm-verdier: 172.35 ($\text{C}=\text{O}$), 51.69 (OMe), 100.23-99.75 ($\text{C}\equiv\text{C}$), δ 84.82, ($\text{C}\equiv\text{C}$), δ 78.79 ($\text{C}\equiv\text{C}$), δ 74.94-73.82 ($\text{C}\equiv\text{C}$), δ 33.28 (CH_2), δ 26.86 (CH_2) og δ 14.64 (CH_2), 0.15 (C-Si)



Figur 24. Kjemisk skiftverditilordning av ppm-verdier for molekyl **13**.

2.5 Syntese av (Z)-metyl 8-(trimetylsilyl)okt-4-en-7-ynat (forbindelse 14)

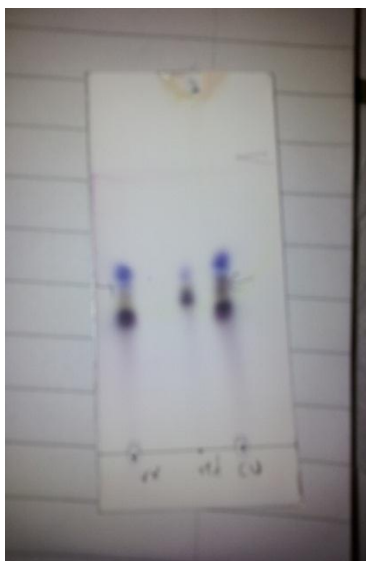
Reduksjonen av forbindelse **13** til forbindelse **14** skjedde umiddelbart etter at forbindelse **13** var ferdig renset med flash-kromatografi. Dette er for å forhindre nedbrytningen av forbindelse **13**. Reduksjonen ble utført med Lindlar-katalysator som gav selektiv *cis*-dobbelbinding i C-4 i forbindelse **13**.³¹



Skjema 13. Selektiv reduksjon av forbindelse **13** med Lindlarreduksjon

Lindlar reduksjonen av forbindelse **13** gav et ganske høyt utbytte og kort reaksjonstid. Første gang denne reaksjonen ble utført ble det brukt 50% (wt) Lindlar og reaksjonstiden var 30 minutter. Dette gav overreduksjon. Deretter ble det forsøkt å redusere katalysatormengden til 25% (wt). Dette gav riktig produkt.

Trippelbindingen i C-7 og C-8 vil forhåpentligvis ikke bli redusert med de betingelene reaksjonen ble utført i. Dette er på grunn av sterisk hindring fra TMS-gruppen i molekylet. For mye bruk av Lindlar-katalysator eller for lang reaksjonstid vil likevel kunne redusert denne trippelbindingen.



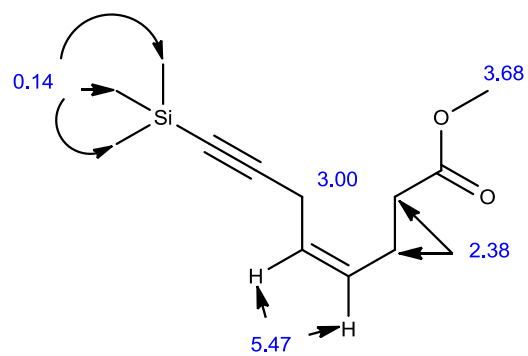
Figur 25. TLC-plate av Lindlar-reduksjon av alkyn **13**. Mørkbrunt spott indikerer produkt, spottene til venstre i platen indikerer reaksjonsblandingen, spottene i midten indikerer utgangsstoffet og til venstre er en blanding av utgangsmaterialet og reaksjonsblandingen.

Tabell 4. Lindlar-reduksjonen av forbindelse **13**:

Forsøk	Lindlarmengde	Tid (min)	Utbytte %	Merknader
a	50 % (wt)	30	80	¹ H-spekter viser feil produkt.
b	25 % (wt)	17	30	¹ H-spekter viser riktig produkt.
c	25 % (wt)	45	85	¹ H-spekter viser riktig produkt

Reaksjonsbetingelser: Se kapittel 4, Eksperimentell del, syntese av av (Z)-metyl 8-(trimethylsilyl)okt-4-en-7-ynoat.

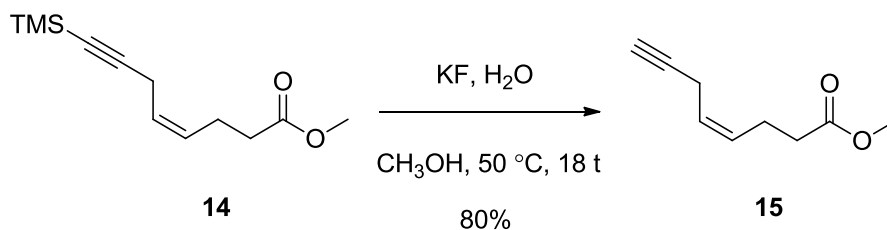
Forbindelse **14** ble renset med kromatografi. Både startmaterialet (forbindelse **13**) og produktet er ganske upolare, og er svært like forbindelser. Dette gjør flash-kromatografien litt problematisk. Det har vært vanskelig å utføre Lindlar-reduksjonen uten å få dannet et biprodukt som mistenkes å være et resultat av over-reduksjonen.



Figur 26. Kjemisk skiftverditilordning av ppm-verdier for molekyl **14**.

2.6 Debeskyttelse av (Z)-metyl 8-(trimetylsilyl)okt-4-en-7-ynat (forbindelse 14)

Neste trinn i syntesen er debeskyttelse av trimetylsilylgruppen i forbindelse 14.

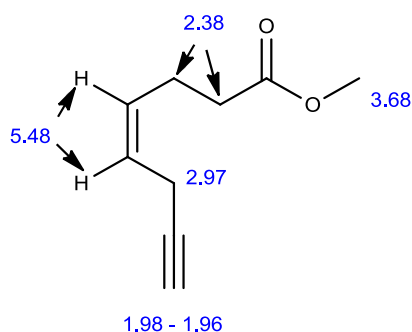


Skjema 14. Debeskyttelse av TMS-gruppen i (Z)-metyl 8-(trimetylsilyl)okt-4-en-7-ynat forbindelse 14.

Debeskyttelsen ble utført ved å bruke KF (en Lewisbase) som er en mild base og vil derfor ikke påvirke stereokjemien til *cis*-dobbeltbindingen i forbindelse 14.

Den ubeskyttede formen av forbindelse 14 vil være mer polar enn den beskyttede formen, på grunn av at TMS-gruppen er ganske upolar. Dette vil bidra til at det blir lettere å rense det dannende produktet med kromatografi.

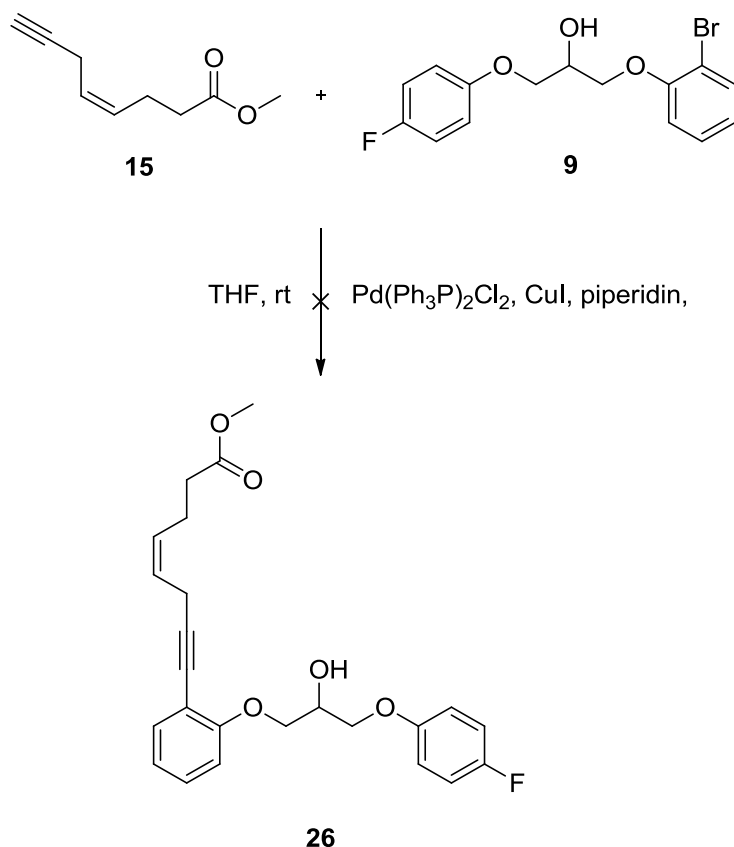
¹³C NMR-spekteret for forbindelse 15 viser 8 signaler som representerer karbonatomene i molekylet. Noen av signalene er vanskelig å tilordne til eksakte karbonatomer. De 8 signalene har følgende kjemisk skift av ppm-verdier: 173.80 (C=O), 52.12 (OMe), 130.23 (CH), (125.77), 83.00 (C≡C) og δ 68.69 (C≡C).



Figur 27. Kjemisk skiftverditilordning for forbindelse 15.

2.7 Forsøk på Sonogashira-kobling av 1-(2-bromfenoksy)-3-(4-fluorfenoksy)propan-2-ol (forbindelse 9) og (Z)-metyl okt-4-en-7-ynat (forbindelse 15)

Neste forsøkte vi å koble forbindelse 15 med forbindelse 9 via en Sonogashira-reaksjon:



Skjema 15. Sonogashira-kobling av arylhalid 9 og alkyn 15.

Tabell 5. Sonogashira-reaksjoner av arylhalid 9 og alkyn 15:

Forsøk	Base	Reaksjonstemperatur	Tid	Merknader
			(t)	
a	Pipridin	rt	18	Ingen produktdannelse
b	Piperidin	55 °C	24	Ingen produktdannelse

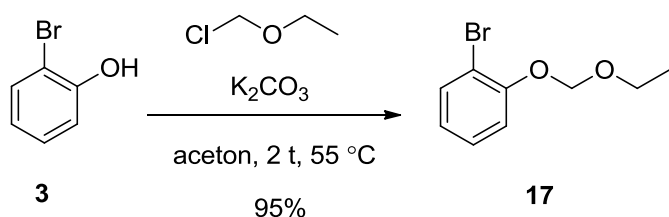
Reaksjonsbetingelser: a og b: Arylbromid **9** (1 ekv.), alkyn **15** (1,2 ekv.), Pd(PPh₃)Cl₂, CuI (10 mol%) piperidin (3 ekv.) og THF (3 ml per 1 mmol alkyn).

Sonogashira-koblingen av forbindelsene **15** og forbindelse **9** var et problem. Ingen av metodene ovenfor gav riktig produkt. Det viser seg at arylbromid **9**, er dårlig for å bli koblet med alkyn **15**. Årsaken kan være at at alkynet er for komplisert til å bli koblet med arylbromid **9**. Substituentene på arylhalid **9** kan også ha innvirkning på koblingen i form av sterisk hindring. En tredje årsak kan ligge i reaksjonsbetingelsene våre, at det ikke var helt optimale for koblingen.

2.8 Forsøk på kobling av 1-brom-2-(etoksymetoksy)benzen (forbindelse 17) med (Z)-metyl okt-4-en-7-ynat (forbindelse 15) og propargylalkohol

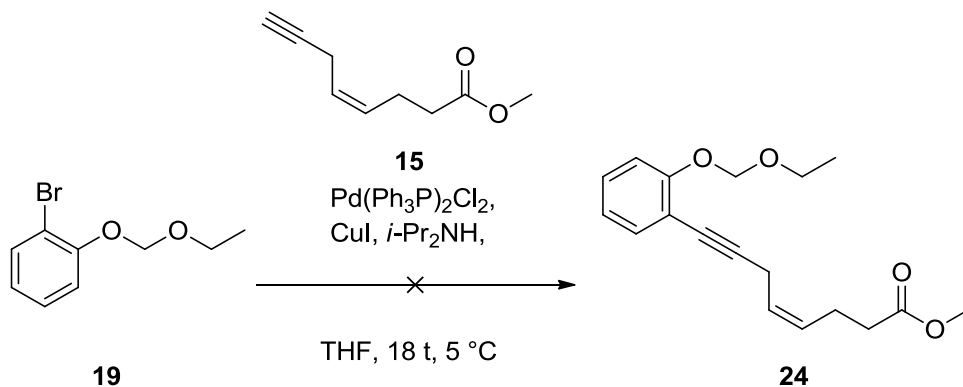
Resultater fra alternativ B:

I alternativ B for syntese av målmolekylet skulle bromfenol kobles med forbindelse **15**. Først ble 2-bromfenol beskyttet med klormetyletyleter:



Skjema 16. Sonogashira-kobling av arylbromid **17** med alkyn **15**.

Deretter skulle den kobles med alkyn **15** via en Sonogashira-reaksjon:



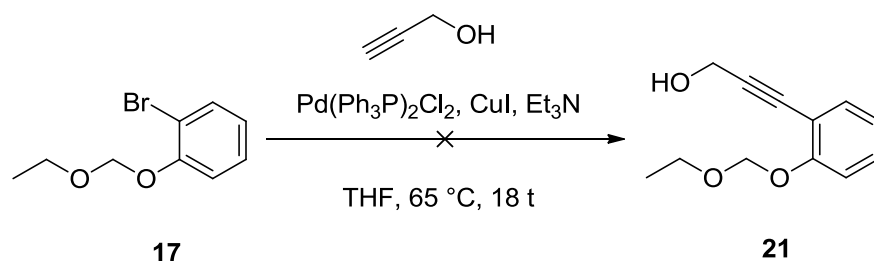
Skjema 17. Sonogashira-kobling av forbindelse **19** og alkyn **15**.

Beskyttelse av 2-bromfenol med klormetyletyleter var en vellykket reaksjon med høyt utbytte. Reaksjonen gikk med full omsetning av arylbromid **17**, og det var nok med en enkel opparbeidelse for å få rent produkt.

Neste trinn var å koble arylbromid **17** med alkyn **15** via en Sonogashira-kobling. Koblingen ble utført ved å bruke katalytiske mengder av $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 1 mol %, CuI 2 mol %, og med

i-Pr₂NH som base. Reaksjonen ble varmet opp til 50 °C i 18 timer. Reaksjonen ble fulgt med TLC og det ble ikke sett noe produktdannelse ved disse betingelsene.

Neste syntese gikk ut på å koble forbindelse **17** med propargylalkohol:



Skjema 18. Sonogashira-kobling av forbindelse **17** og propargylalkohol

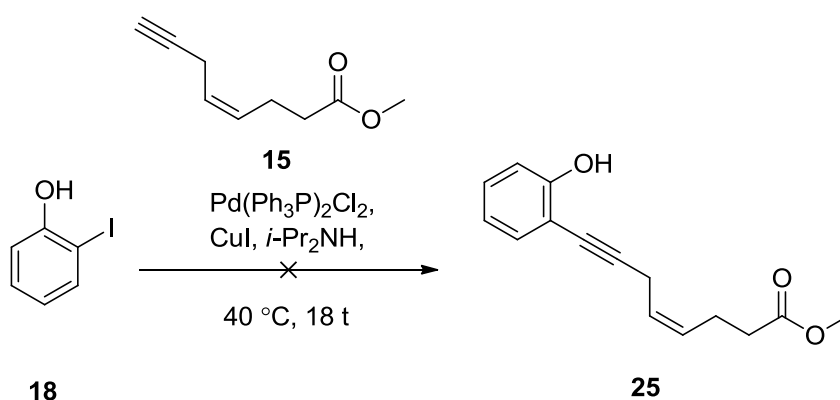
Denne reaksjonen gav heller ikke ønsket produkt. Reaksjonen ble opparbeidet og rensset med flash-kromatografi. ¹H NMR-spekteret viser at stoffet som ble isolert fra kromatografi var arylbromid **17**.

Hverken alkyn **15** eller propargylalkohol reagerte med arylbromid **17** til ønsket produkt. Dette indikerer at det er vanskelig å koble arylbromid **17** med alkyn **15** eller propargylalkohol med de betingelsene som ble benyttet.

2.9 Forsøk på kobling av 1-jod-2-(etoksymetoksy)benzen (forbindelse 20) med (Z)-metyl okt-4-en-7-ynat (forbindelse 15) og propargylalkohol

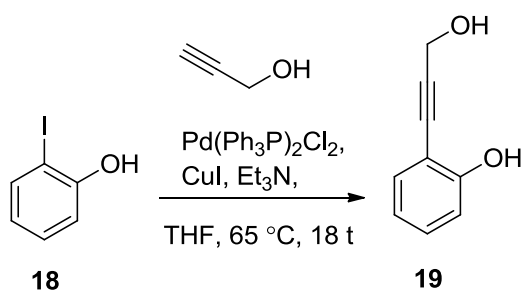
Det ble tenkt å bruke 2-jodfenol i istedenfor 2-bromfenol med atnke på at aryljodid er mer reaktiv enn arylbromid i Sonogashira-reaksjoner.

Først ble det tenkt å koble 2-jodfenol med alkyn **15** uten å beskytte alkoholen:



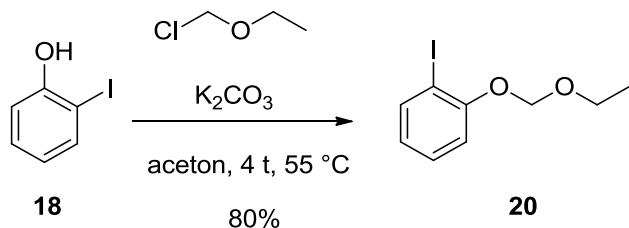
Skjema 20. Sonogashira-kobling av 2-jodfenol med alkynet **15** og propargylalkohol

Koblingen av 2-jodfenol med (Z)-metyl okt-4-en-7ynat, forbindelse **15**, gikk ikke. Deretter ble det tenkt å koble 2-jodfenol med propargylalkohol. Denne reaksjonen gikk greit. Disse to reaksjonene gav mistanke om at 2-jodfenolen som vi kjøpte inn ikke var ren. Det ble tatt ^1H NMR-spekter av stoffet og det viste at 2-jodfenol var ganske forurenset (se vedlegg I, ^1H NMR-spekter av 2-jodfenol).



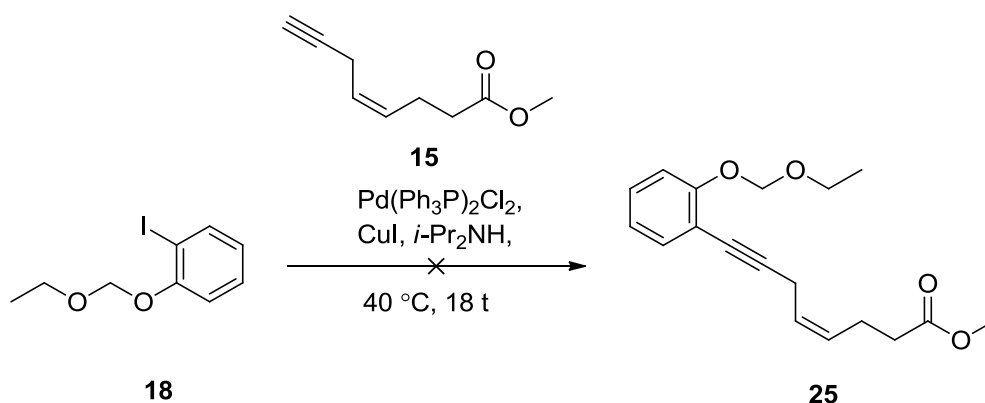
Skjema 21. Sonogashira-kobling av 2-jodfenol og propargylalkohol

Planen nå var å beskytte 2-jodfenolen med klormetyletyleter og rense med kromatografi. Deretter reagerer beskyttet 2-jodfenolen med (Z)-metyl okt-4-en-7ynat, forbindelse **15**,:



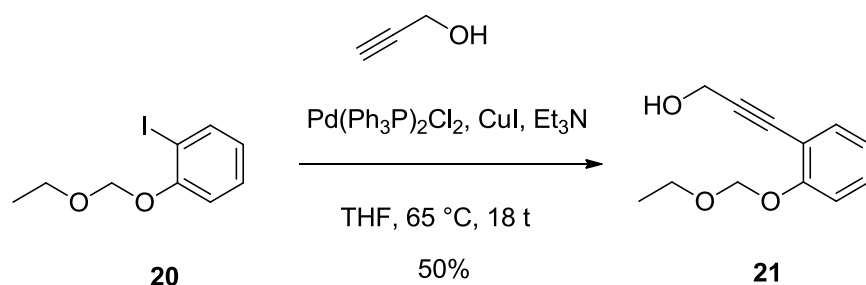
*Skjema 22. Beskyttelse av 2-jodfenol og Sonogashira-kobling av 1-jod-2-metyletyleter med alkyn **15***

Beskyttelsen av 2-jodfenol med klormetyletyleter og rensing med kromatografi gav et renere produkt. Likevel var det problematisk å koble aryljodid **20** med (Z)-metyl okt-4-en-7ynat, forbindelse **15**, via en Sonogashira-kobling.



*Skjema 23. Sonogashira-kobling av aryljodid **20** og (Z)-metyl okt-4-en-7ynat (forbindelse **15**).*

Neste forsøk var å prøve å koble aryljodid **20** med propargylalkohol. Det ble gjort en del testreaksjoner for å få til denne reaksjonen. Det ble brukt Et_3N som base og THF som løsemiddel. Dessuten ble det endret på ekvivalentene på utgangsstoffene, se tabell 3.



Skjema 24. Sonogashira kobling av aryljodid **20** og propargylalkohol

Mengden $\text{P}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ og CuI ble økt henholdsvis til 5 mol % og 40 mol %, og det ble tilsatt 3 ekvivalenter av Et_3N . Reaksjonsblandingen ble varmet opp til 65°C i 18 timer.

Tabell 6. Oppsummering for Sonogashira-reaksjoner som er ble gjort i alternativsyntese B:

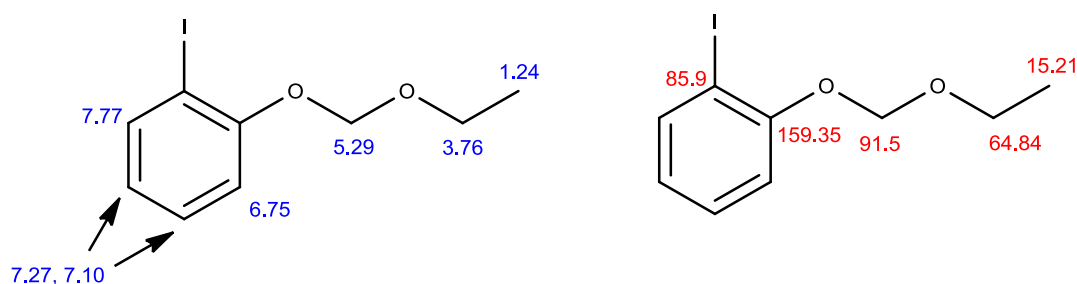
	Aryl-	Alkyn	Base	Reaksjonstemperatur	Utbytte
a	1-Br-2-OME- C_6H_4	Forbindelse 15	i- Pr_2NH	40°C	-
b	1-Br-2-OME- C_6H_4	Propargylalkohol	i- Pr_2NH	50°C	-
c	2-jodfenol	Forbindelse 15	i- Pr_2NH	40°C	-
d	2-jodfenol	Propargylalkohol	Et_3N	50°C	50%*
e	1-jod-2- $\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ - C_6H_4	Forbindelse 15	i- Pr_2NH	40°C	-
f	1-jod-2- $\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ - C_6H_4	Propargylalkohol	Et_3N	65°C	50%

Reaksjonsbetingelser:

- a) Arylbromid **17** (1 ekv.), alkyn **15** (1,09 ekv.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1 mol %), CuI (2 mol %), *i*-Pr₂NH og THF (10 ml/mmol).
- b) Arylbromid **17** (1 ekv.), propargylalkohol (1,09 ekv.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1 mol %), CuI (2 mol %), *i*-Pr₂NH (4,6 ekv.) og THF (10 ml/mmol).
- c) 2-jodfenol (1 ekv.), alkyn **15** (1,1 ekv.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mol %), CuI (10 mol %) og *i*-Pr₂NH
- d) 2-jodfenol (1 ekv.), propargylalkohol (5 ekv.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mol %), CuI (20 mol %), Et₃N (3 ekv.) og *i*-Pr₂NH 5 ml.
- e) Aryljodid **20** (1 ekv.) alkyn **15** (5 ekv.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mol %), CuI (20 mol %) og *i*-Pr₂NH 5 ml.
- f) Aryljodid **20** (1 ekv.) propargylalkohol (5 ekv.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10 mol %), CuI (40 mol %) og Et₃N (3 ekv.) og THF.

*¹H NMR-spekter viser urent produkt.

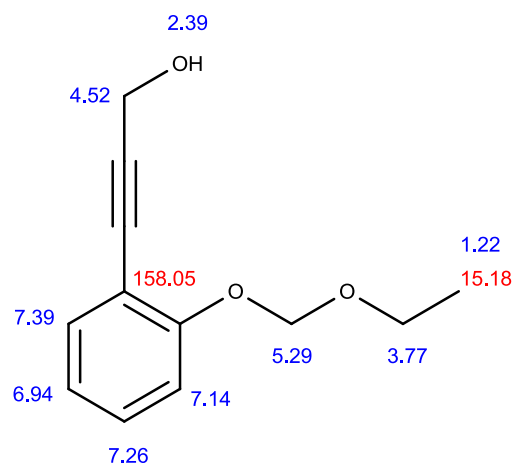
¹³C NMR-spekteret viser 9 signaler som representerer de 9 karbonatomene i molekylet. Ved δ 80.55-80.52 ser man et signal. Dette er et falskt signal og tilhører ikke ingen av de karbonatomene i molekylet. Følgende signaler: δ 139.65, δ 129.60, δ 123.83 og δ 115.10 tilhører de andre 4 karbonatomene i aromatiske ringen.



Figur 28. Kjemisk skiftverditilordning av ppm-verdier for forbindelse **20**.

¹³C NMR-spekteret for forbindelse **21** viser 12 signaler med følgende kjemisk skiftverdier: 158.05, 133.74, 129.95, 121.80, 115.25, 113.07, 93.78, 91.42, 81.99, 64.65, 51.83, 15.18. Det antas at verdiene fra 158.05-113.07 tilhører de 6 karbonatomene i den aromatiske ringen i molekylet. Videre antas det at signalet ved 91.42 tilhører karbonet i acetalgruppen (O-CH₂-O). Den laveste verdien på 15.18 kommer av metylgruppen (CH₃). Signalene ved 64.65 og 51.83 tilhører de to (CH₂) gruppene i molekylet.

Figur 29 nedenfor viser kemisk skiftverditilordningen for protonene:



Figur 29. Kemisk skiftverditilordning for forbindelse **21**.

3 Konklusjon

Det ble gjort to retrosyntetisk analyser av molekylerne som var målet for oppgaven. Analysene er presentert i innledningen. Ut ifra disse analysene ble det satt opp to syntesestrategier for framgangsmåte og syntese av målmolekylerne.

3.1 Syntese strategi A:

3.1.1 1-(2-Bromfenoksy)-3-(4-fluorfenoksy)propan-2-ol (ω -delen)

2-Bromfenylglycidyleter

Strategien som ble satt opp på forhånd viste seg å gi produkt i akseptabelt utbytte.

1-(2-Bromfenoksy)-3-(4-fluorfenoksy)propan-2-ol

Strategien som var satt for ω -delen av målmolekylet, gav produkt i veldig lavt utbytte.

Utbyttet ble forbedret ved å endre på synteseprosedyren.

3.1.2 (Z)-Metyl okt-4-en-7-ynat (α -delen)

Strategien som var satt opp for (Z)-metyl okt-4-en-7-ynat (α -delen) gav produkt i akseptabelt utbytte. Syntesen av denne delen av målmolekylet var utfordrende men overkommelig.

Forsøk på Sonogashira-kobling av 1-(2-bromfenoksy)3-(4-fluorfenoksy)propan-2-ol (ω -delen) og (Z)-metyl okt-4-en-7-ynat (α -delen)

Det ble forsøkt å koble sammen α -delen og ω -delen totalt 5 ganger og med varierende reaksjonsbetingelser uten at det gav produkt. ^1H NMR-spekter viste ureagerte reaktanter.

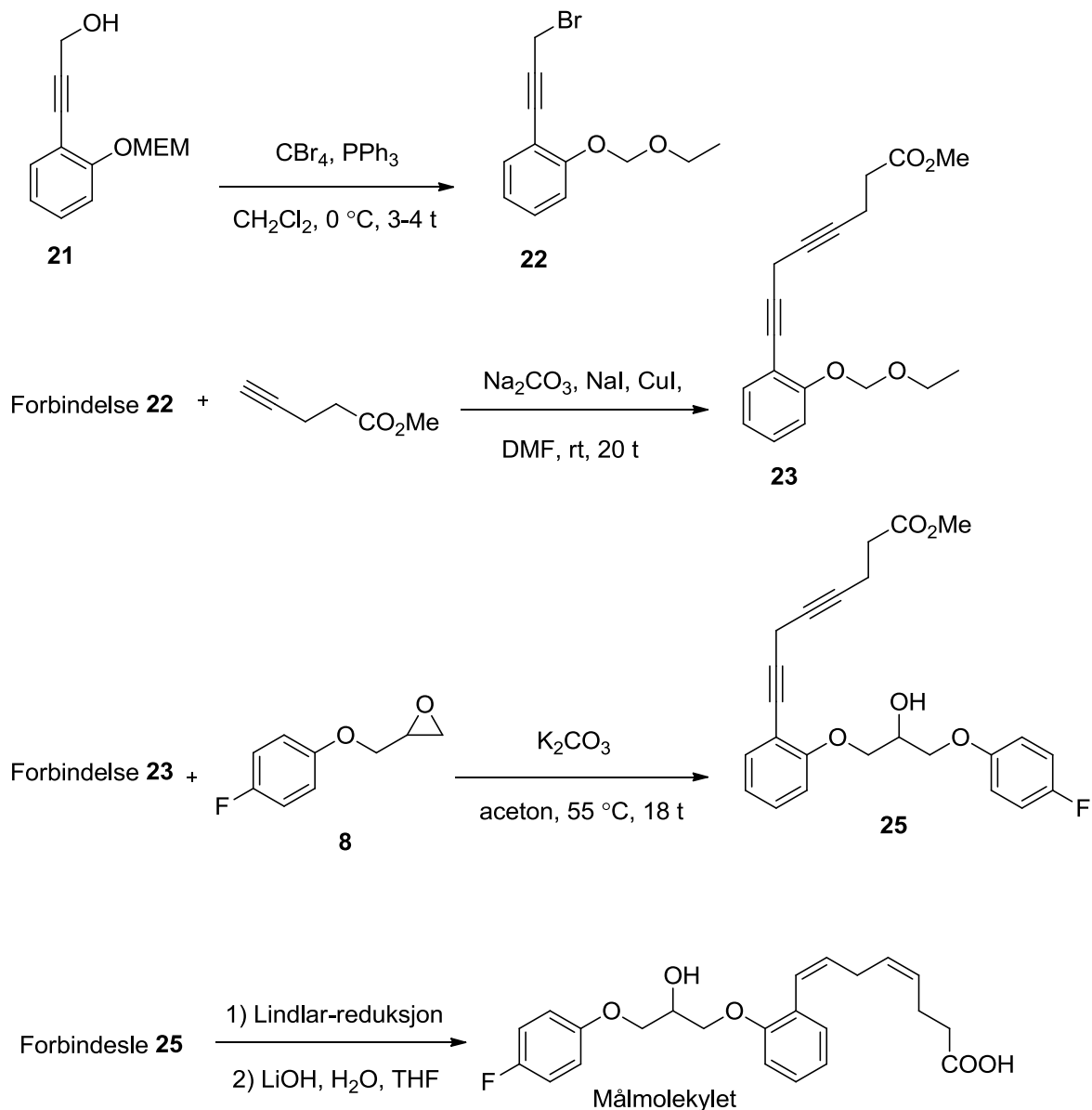
3.2 Syntese strategi B:

3.2.1 Sonogashirakobling av propargylalkohol og 2-jodfenol

Det ble forsøkt å koble propargylalkohol med 2-jodfenol, men det var ikke vellykket. Det ble tenkt å beskytte 2-jodfenol med klormetylenyleter, for så å koble beskyttet formen av 2-jodfenol med propargylalkohol. Denne syntesen var vellykket med akseptabelt utbytte.

4 Viderearbeid

For å komme seg til målmolekylet gjenstår følgende synteser:



Skjema 25. Forslag for videre arbeid.

Det kan være nødvendig at reduksjonen av forbindelse **23** bør utføres før man reagerer forbindelse **23** med forbindelse **8**, med hensyn på stabiliteten av forbindelse **23**.

5 Eksperimentell del

5.1 Materialer

Alle reagenser, reaktanter og løsemidler ble kjøpt fra Sigma-Aldrich og brukt uten videre rensing. Det gjelder ikke 2-jodfenol som ble kjøpt fra Acros organics og som ut ifra ^1H NMR-spekter viste seg å være uren.

5.2 Apparater

Synteseproduktene ble analysert ved hjelp av TLC, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR.

5.2.1 Tynnsjikt-kromatografi (TLC)

TLC ble utført med TLC-aluminiumsplater med silikagel 60 F254 (Merk). Platene ble fremkalt med med UV-lys, 256nm eller KMnO_4 eller anisaldehyd-dipp.

5.2.2 Kjernemagnetisk resonansspektrometri (NMR)

Det ble tatt ^1H NMR og ^{13}C NMR spekter av mellomprodukter og sluttprodukter, med mindre annet er beskrevet. ^1H NMR og ^{13}C NMR spektra ble tatt opp på Bruker DPX300 instrument med en automatisk prøveholder. Prøvene ble løst i CDCl_3 og analysert ved romtemperatur. Spektrene ble bearbeidet i Mestrenova. Koblingskonstantene (J) blir rapportert i hertz (Hz), og kjemiskshiftverdi blir rapportert i parts per million (δ) i forhold til løsemiddelet.

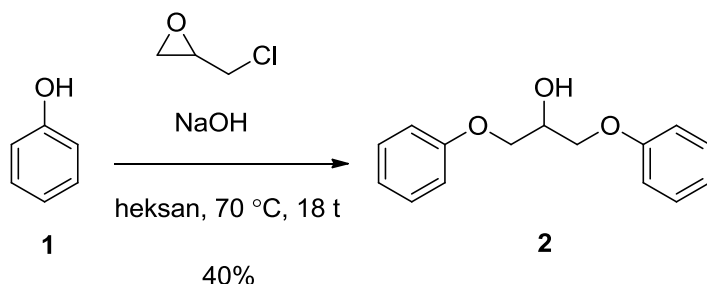
Kjemisk skiftverdi for løsemidlene:

CDCl_3 :

^1H NMR δ 7.260 (s)

^{13}C NMR δ 77.160 (t)

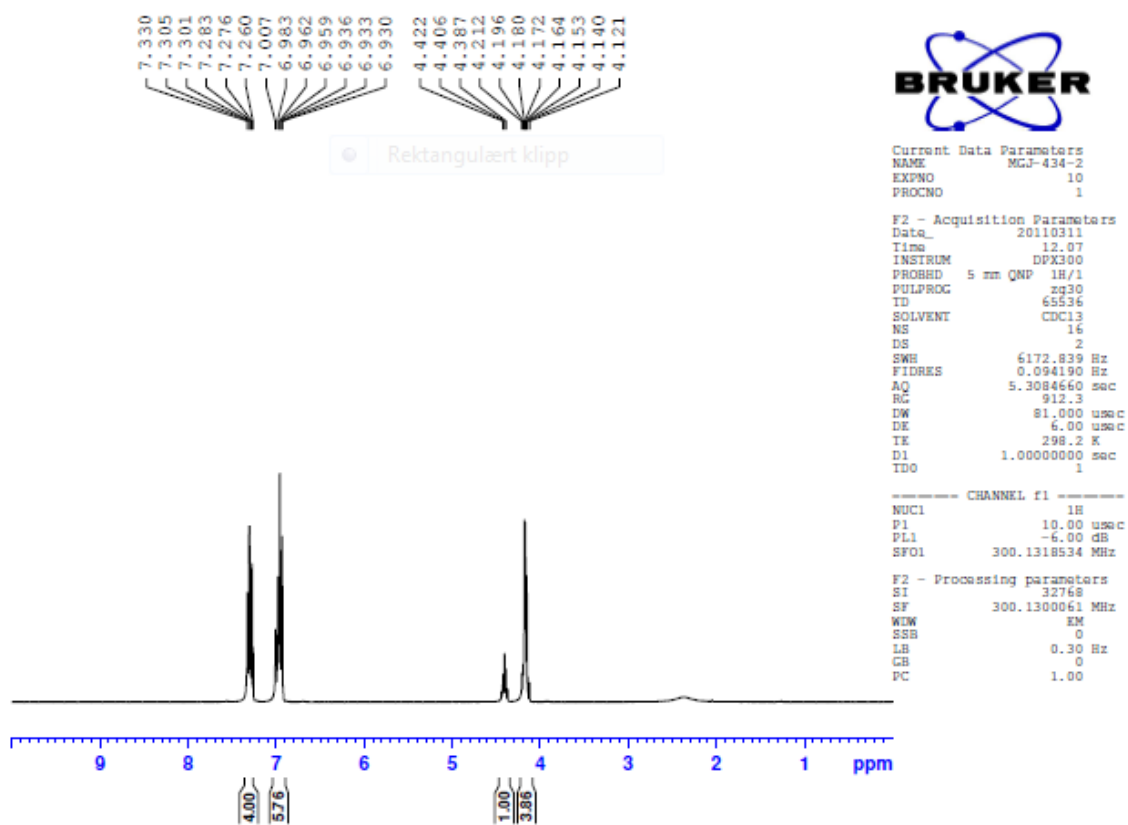
5.3 Forsøk på syntese av fenylglycidyleter



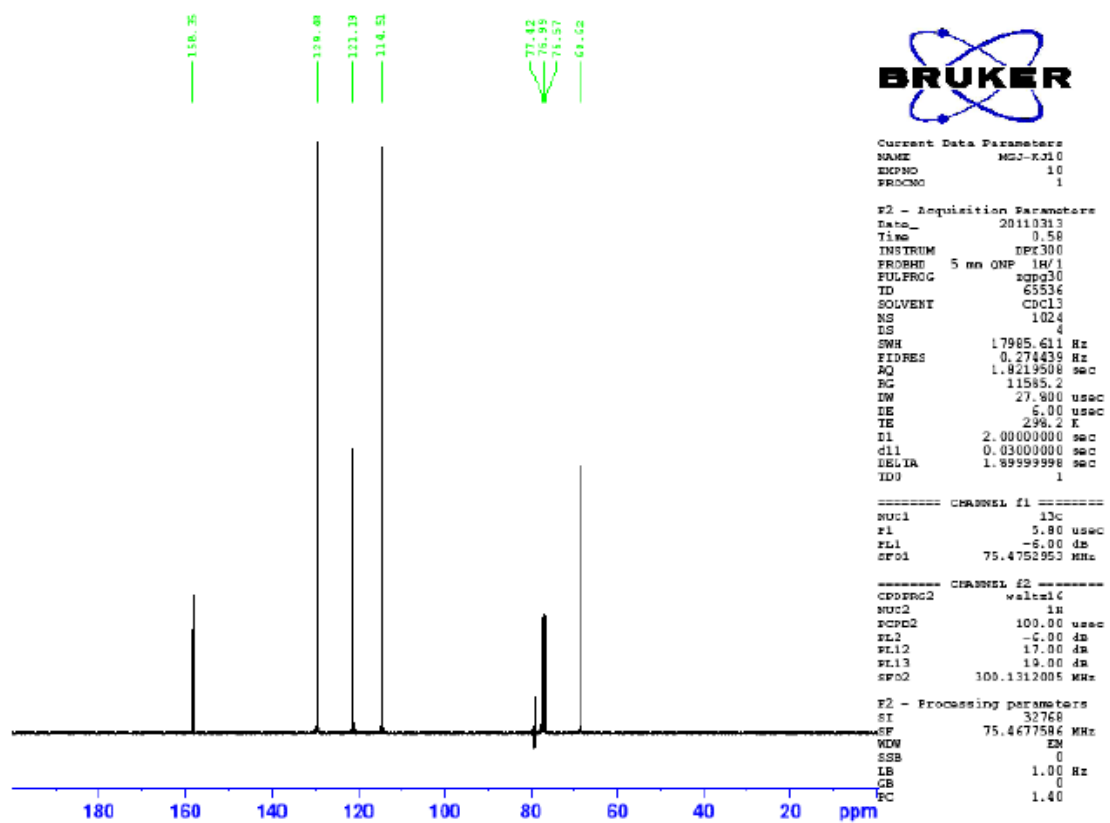
	Fenol	NaOH	Epiklorhydrin
Ekv.	1	-	2,1
Mw	94,06 g/mol	40,01 g/mol	92,55 g/mol
n	48,00 mmol	15,00 mmol	101,57 mmol
m	4,70 g	0,60 g	9,40 g \approx 8,50 ml

Framgangsmåte

Fenol (4,70g, 48 mmol) ble løst i 50 ml heksan i en 500 ml to-halset rundkolbe og 0,10 M, 150 mL NaOH-løsning dryppet sakte til. Epiklorhydrin (8,5 ml, 101.587 mmol) ble tilsatt dråpevis ved romtemperatur. Deretter ble løsningen satt på refluks (70 °C) i og under nitrogen 18 timer. Reaksjonen ble avkjølt og sjekket med TLC (30% aceton i heksan). Deretter ble det tilsatt 100 mL Et₂O. Reaksjonsblandingen ble overført til en skilletrakt for faseseparasjon. De kombinerte organiske fasene ble ekstrahert med 0,10 M NaOH (50 mL), og mettet NaCl-løsning (50 mL). Reaksjonsblandingen ble tørket (med MgSO₄), filtrert og løsningsmiddelet ble fjernet med rotavapor. Deretter ble produktet ytterligere rensset med kromatografi i heksan:EtOAc: 1:1 så økte, til 5:1 for å gi en fargeløs viskøs olje med R_F-verdi: 0,3 i 40% utbytte.

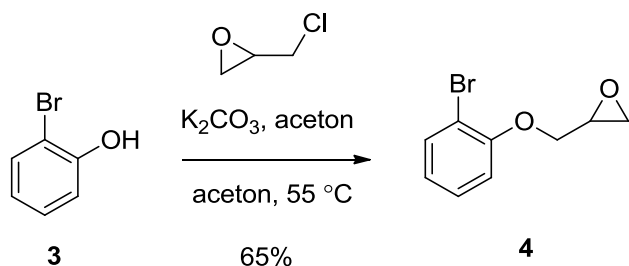


Spekter 1: ^1H NMR-spekter av forbindelse 2.



Spekter 2: ^{13}C NMR-spekter av forbindelse 2.

5.4 Syntese av 2-bromfenylglycidyleter (forbindelse 4)



	2-Bromfenol	Kaliumkarbonat	Epiklorhydrin
Ekv.	1	2	4
M_w	173,05 g/mol	138,20 g/mol	92,55 g/mol
n	10,00 mmol	20,00 mmol	40,00 mmol
m	1,73 g \approx 1,06 ml	2,76 g	3,70 g \approx 3,20 ml

Referanse²⁸

Framgangsmåte

2-Bromfenol (1,06 ml g, 10,00 mmol) og K_2CO_3 (2,76 g, 20,00 mmol) ble løst i tørr aceton (50 ml). Deretter ble epiklorhydrin (3,70 ml, 40,00 mmol) tilsatt dråpevis.

Reaksjonsblandingen ble satt under omrøring ved $55\text{ }^\circ\text{C}$ og under nitrogen for 18 timer.

Reaksjonen ble fulgt ved hjelp av TLC (R_f -verdi 0,2-0,25). Etter 18 timer ble reaksjonen stoppet og kjølt ned til romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble filtrert og dampet inn på rotavapor. Det stod igjen en gulfarget olje som ble løst i toluen (140 ml). Deretter ble reaksjonsblandingen vasket med vann (20 ml), 1,0 M NaOH (2x20 ml) og med vann igjen (2x20 ml). Toluenefasen ble tørket (over $MgSO_4$) og solventen ble dampet inn på rotavapor. Deretter ble råproduktet ble ytterligere rensset med kromatografi med følgende elueringsystem heksan:EtOAc (1:1) som gav en fargeløs olje i 65% utbytte.

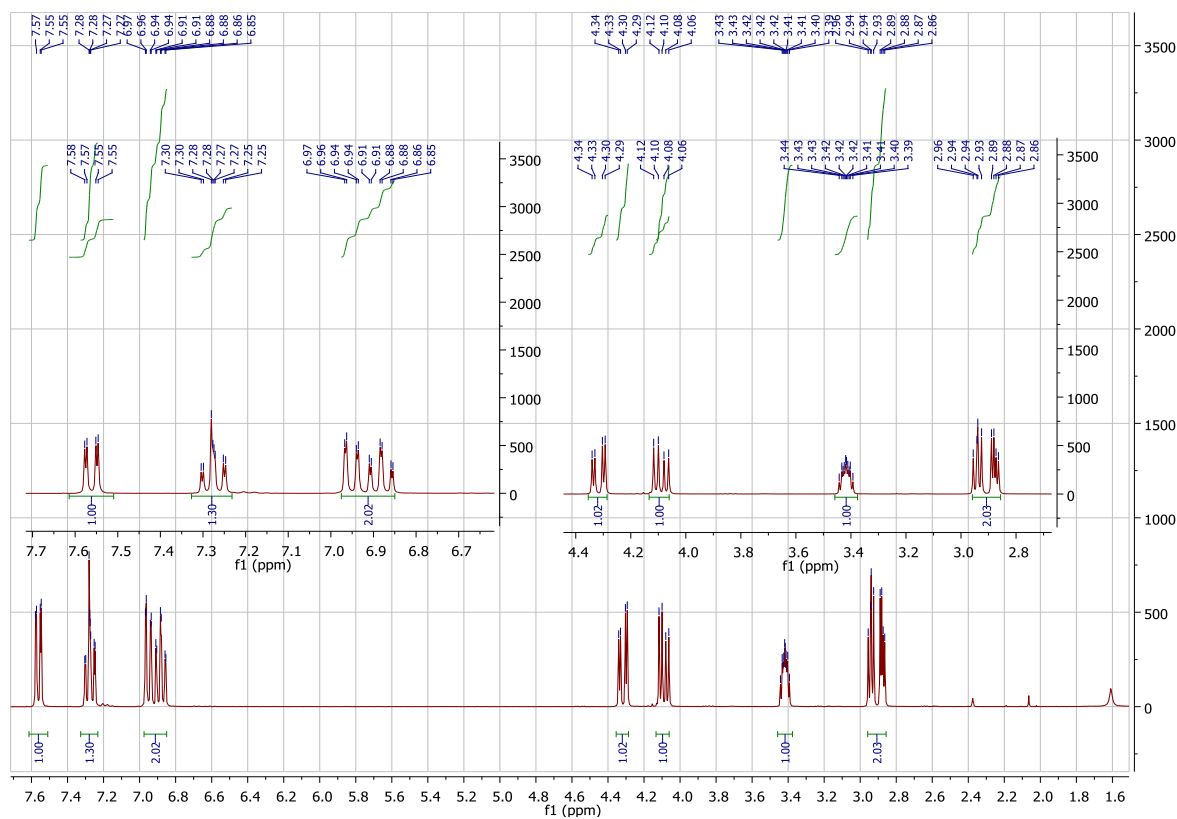
Kommentar til forsøket

R_f-verdien på produktet: 0,25-0,27 i heksan:EtOAc: 1:1. Det ble dannet et biprodukt med R_f-verdi lavere enn ønsket produkt.

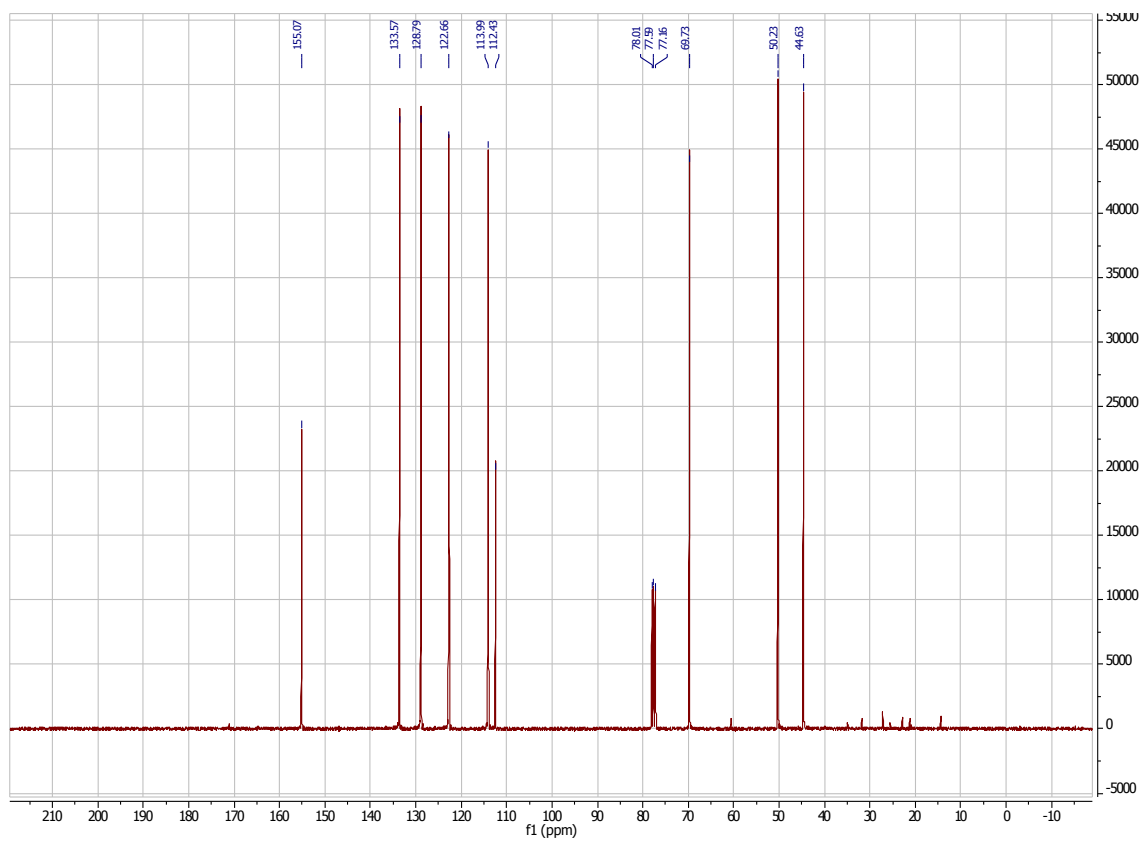
Data

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.56 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 4.32 (dd, *J* = 11.2, 3.1 Hz, 1H), 4.09 (td, *J* = 11.2, 6.2 Hz, 1H), 3.42 (tt, *J* = 4.1, 2.9 Hz, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.88 (m, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 155.07, 133.57, 128.79, 122.66, 113.99, 112.43, 69.73, 50.23, 44.63.

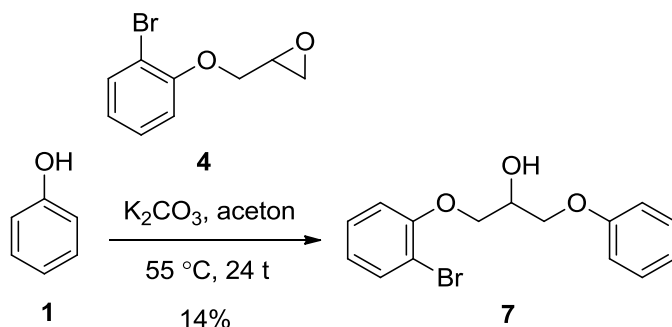


Spekter 3: ¹H NMR-spekter av forbindelse 4.



Spekter 4: ^{13}C NMR-spekter av forbindelse 4.

5.5 Syntese av 1-(2-bromfenoksy)-3-(fenoksy)propan-2-ol (forbindelse 7)



	Fenol	2-Bromfenylglycidyleter	Kaliumkarbonat
Ekv.	1	1	2,5
M_w	93,06 g/mol	229,09 g/mol	138,20 g/mol
n	5,00 mmol	5,00 mmol	12,50 mmol
m	0,47 g	1,14 g	1,73 g

Framgangsmåte

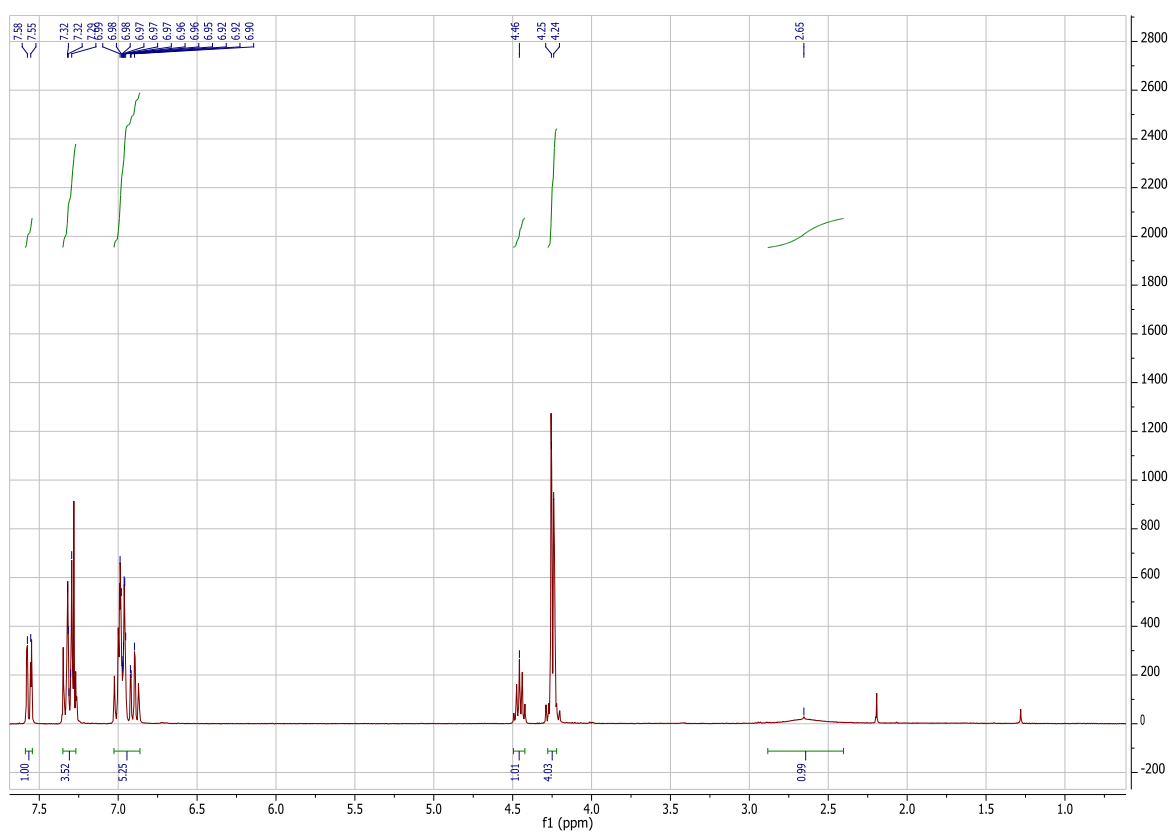
Fenol (0,48g, 5 mmol) og K_2CO_3 (1,73 g, 12,5 mmol) ble løst i aceton (12,5 ml). 2-Bromfenylglycidyleter (1,14 g, 5,00 mmol) ble tilsatt. Reaksjonen stod under nitrog og omrøring ved $55\text{ }^\circ\text{C}$ i 23 timer. Etter at reaksjonen var ferdig ble reaksjonsblandingen filtrert og solventen ble dampet inn. Deretter ble det tilsatt toluen (40 ml) og råproduktet ble vasket med vann (10 ml), 1,0 M NaOH (10 ml x 2) og til slutt med vann (10 ml x 2). Reaksjonsblandingen ble tørket (over $MgSO_4$) og ble dampet inn på rotavapor. Reaksjonsblandingen ble ytterligere rensset med kromatografi med følgende elueringsystem heksan:EtOAc: 1:1 til 5:1 som gav en fargeløs, høy viskøs olje i 14% utbytte.

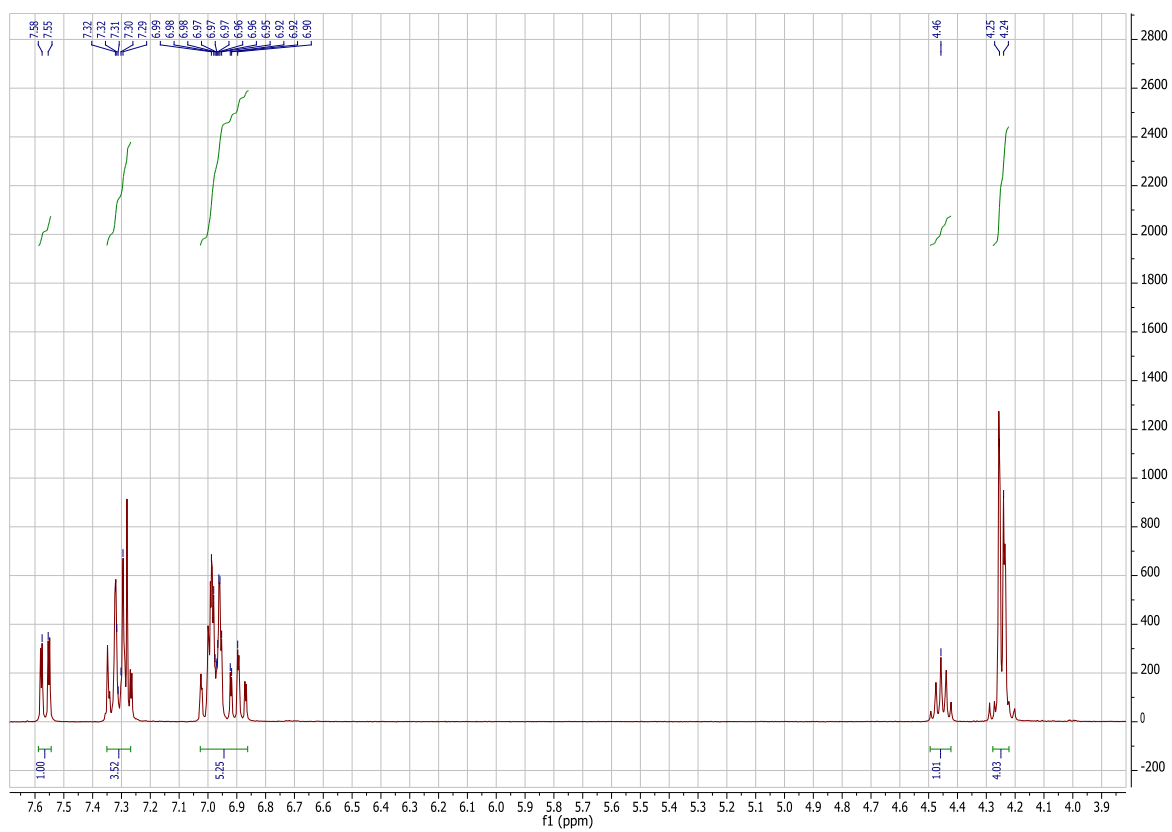
Kommentarer til forsøket

På TLC-platen så det ut slik at fenol og forbindelse 4 har tilnærmet samme R_f -verdi. Etter at det har gått 23 timer ble det observert rester som kunne vært forbindelse 4 og/eller fenol. R_f -veriden for produktet var 0,27 i heksan:EtOAc: 5:1.

Data

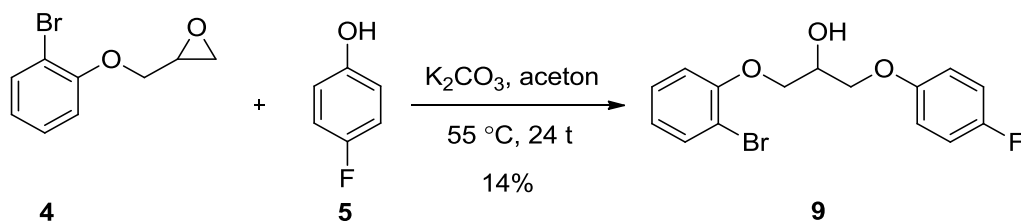
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.56 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.31 (m, 3H), 6.55 (m, 5H), 4.46 (m, 1H), 4.25 (m, 4H), 2.65 (s, 1H).





Spekter 5: ^1H NMR- spekter av forbindelse 7.

5.6 Syntese av 1-(2-bromfenoksy)-3-(4-fluorfenoksy)propan-2-ol (forbindelse 9)



	4-Fluorfenol	K ₂ CO ₃	Forbindelse 4
Ekv.	1	1,5	1
n	3,00 mmol	7,50 mmol	3,00 mmol
Mw	112,05 g/mol	138,20 g/mol	229,09 g/mol
m	0,34 g	1,04 g	0,69 g

Framgangsmåte

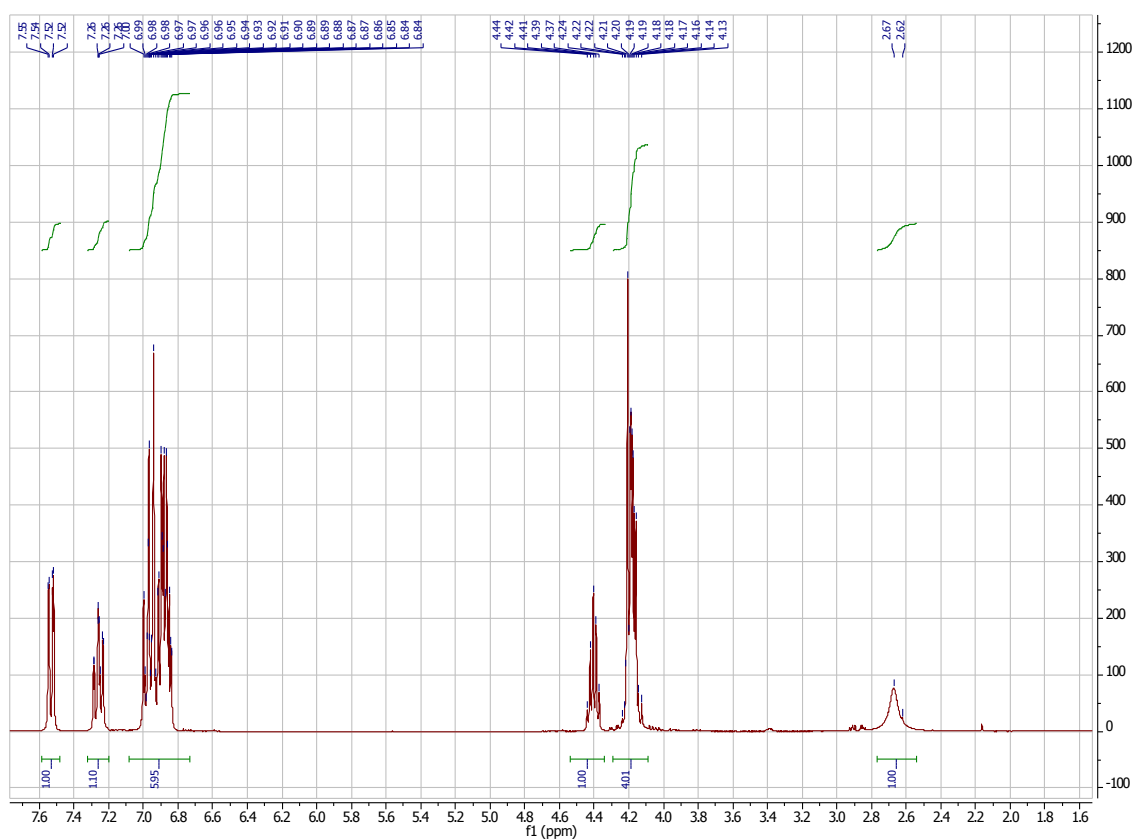
4-Fluorfenol (0,34 g, 4,00 mmol) og K₂CO₃ (1,04 g, 7,50 mmol) ble løst i tørr aceton (12,50 ml). Løsningen stod under omrøring og i nitrogen. Deretter ble forbindelse **4** (0,7 g, 3,00 mmol) tilsatt dråpevis. Reaksjonsblandingen stod i reflux (55 °C) i 24 timer.

Reaksjonsblandingen ble fulgt med TLC. Etter 24 timer ble omrøringen stoppet og reaksjonsblandingen filtrert og blandingen ble dampet inn på rotavapor. Det stod igjen en gulfarget olje i reaksjonskolben. Deretter ble reaksjonsblandingen tilsatt toluen (50 ml), vasket med vann (10 ml x 1), vasket med 1,0 M NaOH (5 ml x 1) og vasket med vann (10 ml x 2). Reaksjonsblandingen ble tørket med vannfritt MgSO₄. Løsemidlet ble dampet inn på rotavapor. Reaksjonsblandingen ble ytterligere rensset med kromatografi med heksan:etylacetat; 20:1, til 1:1 og deretter 5:1. Dette gav en fargeløs, høy viskøs olje R_F-verdi: 0,3 i 14% utbytte.

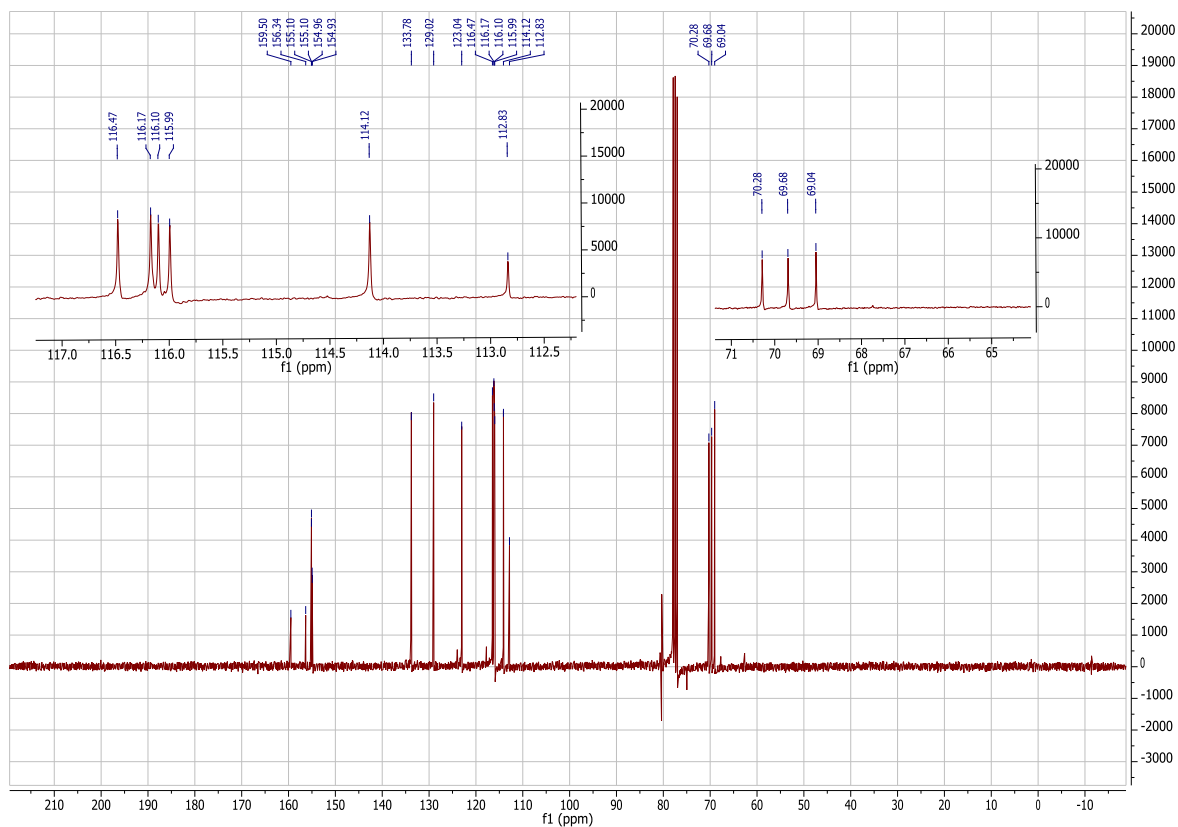
Data

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.53 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.32 – 7.20 (m, 1H), 7.08 – 6.73 (m, 6H), 4.41 (p, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.29 – 4.09 (m, 4H), 2.67 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 159.50, 156.34, 155.01 (m), 133.78, 129.02, 123.04, 116.47, 116.17, 116.10, 115.99, 115.86 (m), 114.12, 112.83, 70.28, 69.68, 69.04.

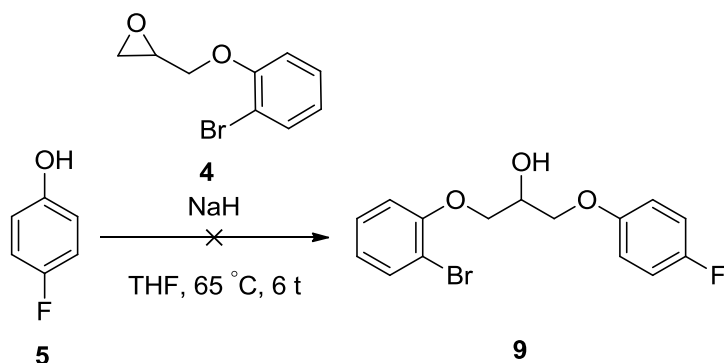


Spekter 6: ^1H NMR-spekter av forbindelse 9.



Spekter 7: ^{13}C NMR-spekter av forbindelse 9.

5.7 Forsøk på syntese av 1-(2-bromfenoksy)-3-(4-fluorfenoksy)propan-2-ol (forbindelse 9)



	4-Fluorfenol	2-Bromfenylglycidyleter	NaH
Ekv.	1	1	1,2
M _w	112,05 g/mol	229,09 g/mol	24,01 g/mol
n	3,00 mmol	3,00 mmol	3,60 mmol
m	0,34 g	0,69 g	0,09 g

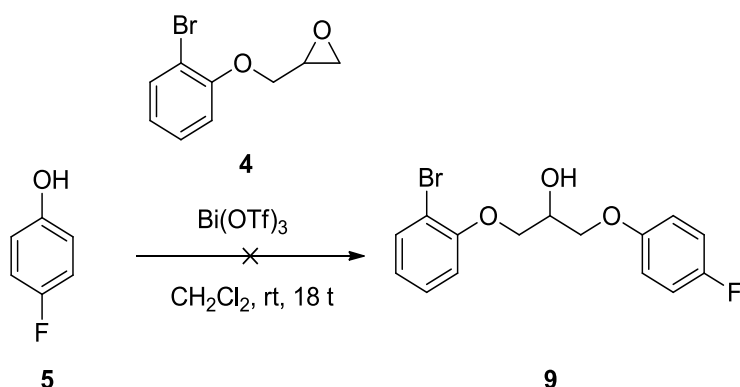
Framgangsmåte

4-Fluorfenol (0,34 g, 3,00 mmol) ble løst i tørr THF (20 ml) under nitrogen og omrøring. NaH (0,69 g, 3,60 mmol) ble tilsatt forsiktig. Deretter ble det tilsatt 2-bromfenylglycidyleter (0,69 g, 3,00 mmol) dråpevis. Reaksjonsblandingen sto i reflux 65 °C i 6 timer. Det ble tatt TLC to og tre timer etter reaksjonsstarten. Reaksjonen ble stoppet etter 6 timer.

Kommentar til forsøket

TLC-en etter 6 timer viste at det ble dannet ganske mange biprodukter som hadde R_f-verdi over og under R_f-verdien til utgangsstoffene.

5.8 Forsøk på syntese av 1-(2-bromfenoksy)-3-(4-fluorfenoksy)propan-2-ol (forbindelse 9)



	4-Fluorfenol	2-Bromfenylglycidyleter	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$
Ekv.	1,2	1	10 mol%
M_w	112,05 g/mol	229,09 g/mol	656,19 g/mol
n	3,60 mmol	3,00 mmol	0,30 mmol
m	0,40 g	0,69 g	0,20 g

Referanse²⁹

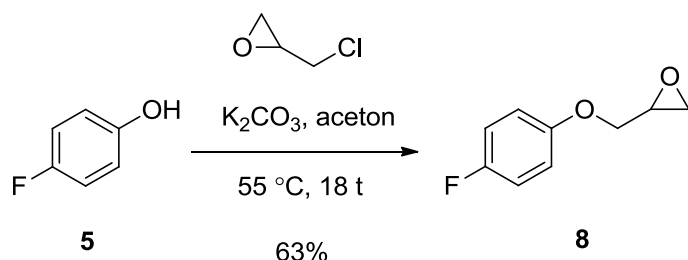
Framgangsmåte

4-Fluorfenol (0,40 g, 3,60 mmol), 2-bromfenylglycidyleter (0,69 g, 3,00 mmol) og $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (0,20 g, 0,30 mmol) ble løst i tørr CH_2Cl_2 (20 ml) under nitrogen. Reaksjonen stod under omrøring ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonen ble fulgt med TLC.

Kommentar til forsøket

Det ble tatt TLC to timer etter reaksjonsstart og etter 18 timer. Ingen produktdannelse ble indikert. Samme reaksjonen ble kjørt igjen med samme mengder, men denne gangen ble reaksjonsblandingen satt i refluks 40 °C i 18 timer. Det ble tatt TLC to timer etter reaksjonsstart og etter 18 timer. Etter 18 time ble det tatt TLC som indikerte ingen produktdannelse.

5.9 Syntese av 4-fluorfenylglycidyleter 1-(2-bromfenoksy)-3-(4-fluorfenoksy)propan-2-ol (forbindelse 8)



	4-Fluorfenol	Epiklorhydrin	K ₂ CO ₃
Ekv	1	4	4
M _w	112,05 g/mol	92,55 g/mol	138,20 g/mol
n	1,00 mmol	4,00 mmol	4,00 mmol
m	0,11 g	0,37 g ≈ 0,31 ml	0,55 g

Framgangsmåte

4-Fluorfenol (0,11 g, 1,00 mmol) og K₂CO₃ (0,55 g, 4,00 mmol) ble løst i aceton (2,5 ml). Epiklorhydrin (0,37 g, 4,00 mmol) ble tilsatt forsiktig. Reaksjonsblandingen stod under omrøring ved 55 °C i 18 timer. Det stod igjen et hvitt pulver som ble renset med kromatografi: heksan:etylacetat: 1:1 til 5:1. Dette gav en fargeløs olje i 63% utbytte.

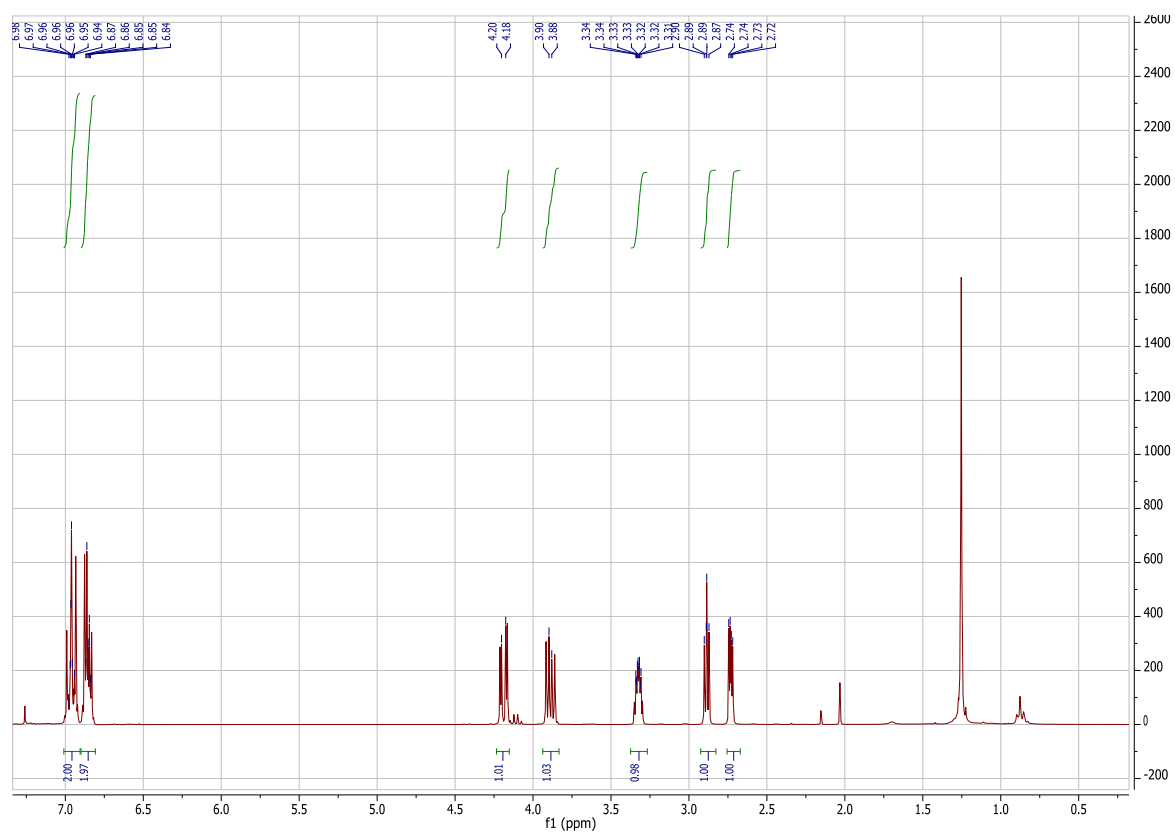
Kommentarer til forsøket

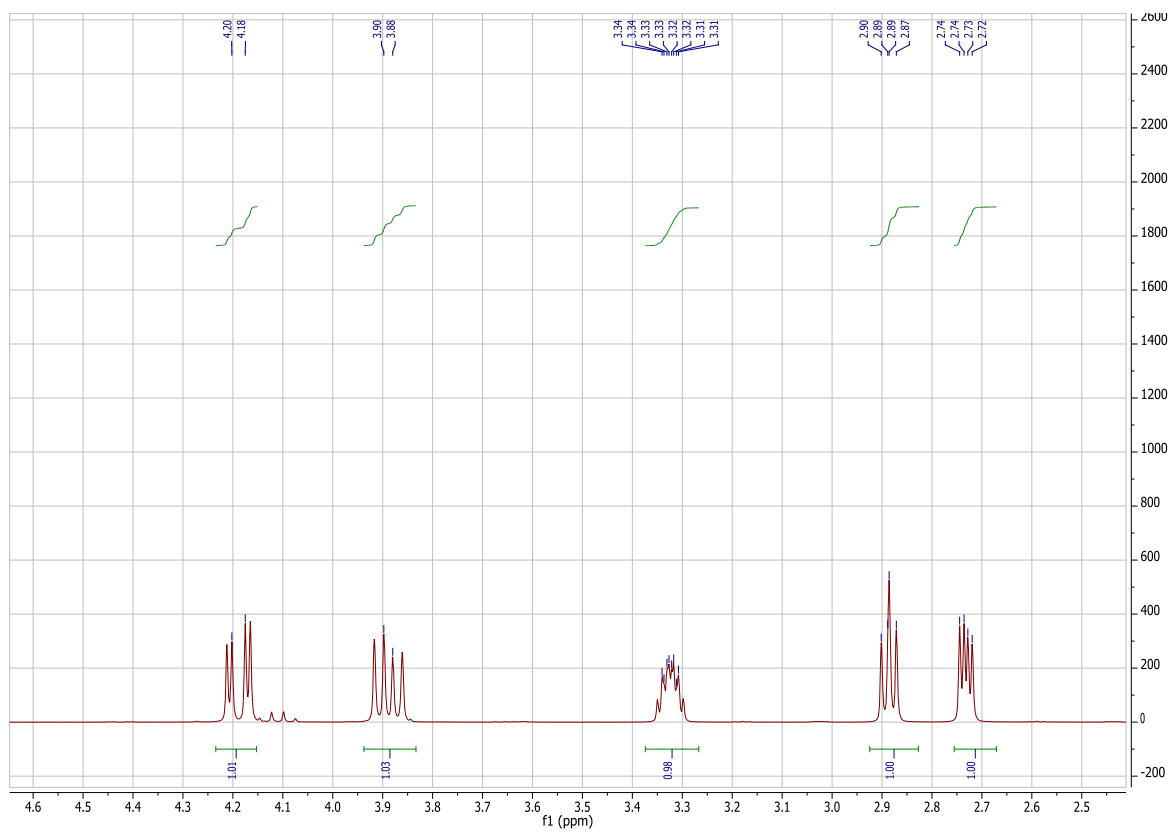
Dette forsøket ble utført i liten skala for å undersøke om endring av reaksjonssekvensen kunne gi meg høyere utbytte.

Data

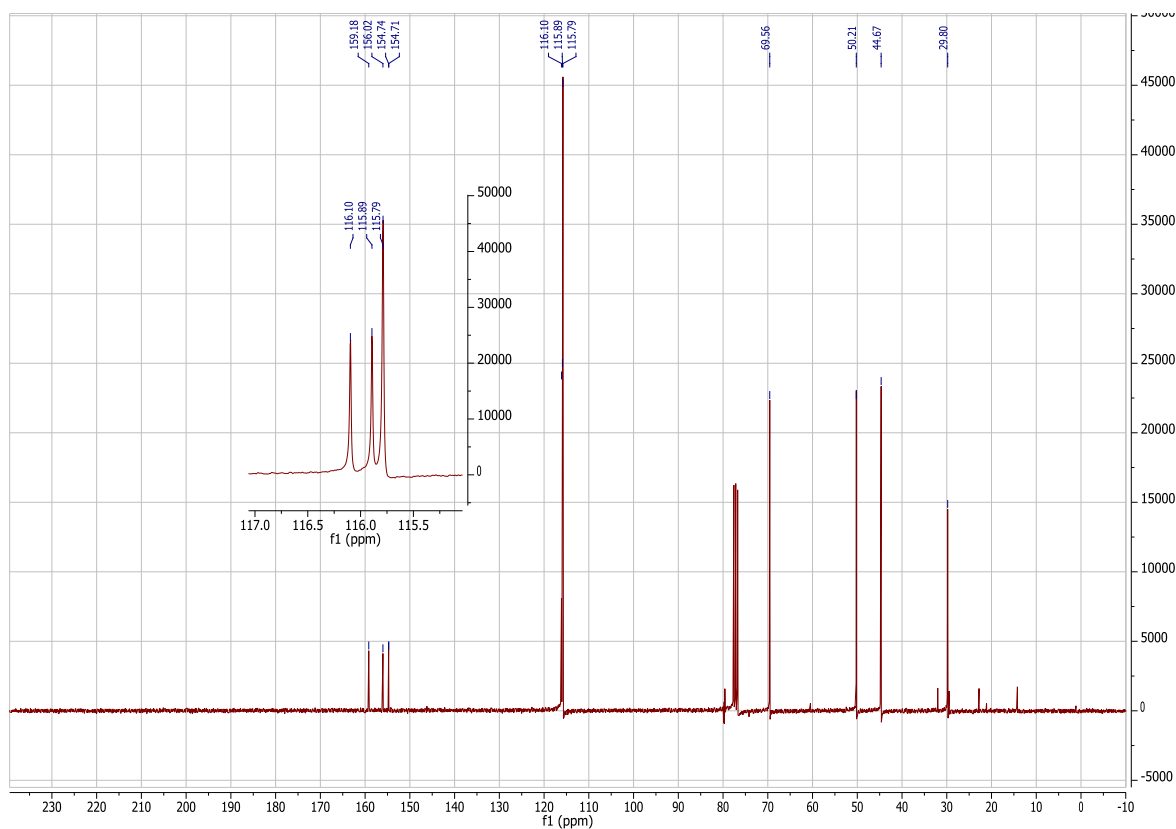
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.96, (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 4.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.32 (ddd, $J = 5.7, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 5.0, 4.1$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 4.9, 2.6$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 159.18, 156.02, 154.74, 116.10, 115.89, 69.96, 50.21, 44.57, 29.80.



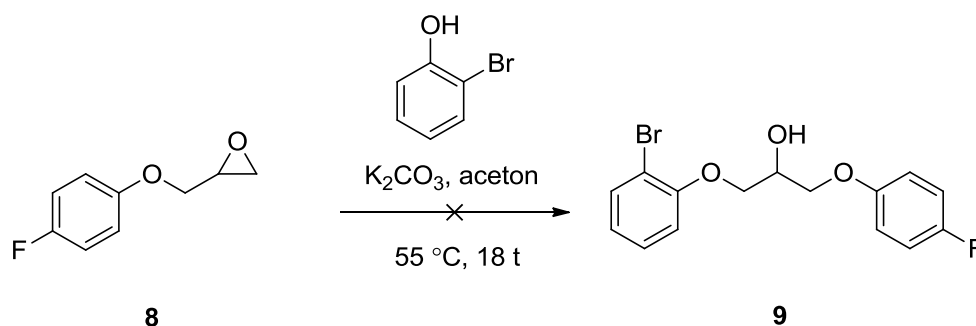


Spekter 8: ^1H NMR- spekter av forbindelse 8.



Spekter 9: ^{13}C NMR-spekter av forbindelse 8.

5.10 Forsøk på syntese av 1-(2-bromfenoksy)-3-(4-fluorfenoksy)propan-2-ol (forbindelse 9)



	4-Fluorfenylglycidyleter	2-Bromfenol	K ₂ CO ₃
Ekv	1	1	2,5
M _w	168,16 g/mol	173,05 g/mol	138,20 g/mol
n	0,20 mmol	0,20 mmol	0,50 mmol
m	0,036 g	0,03 g	0,07 g

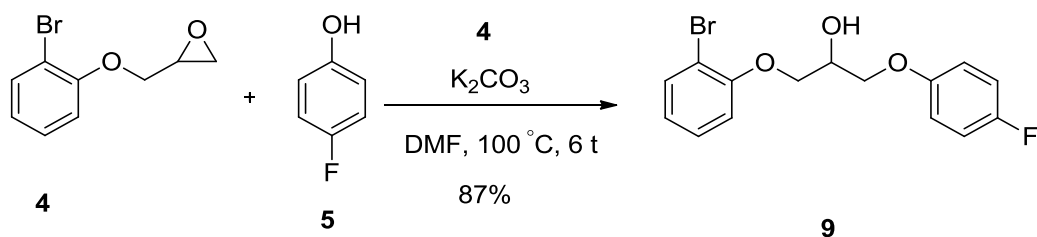
Framgangsmåte

2-Bromfenol (0,03 g, 0,20 mmol) og K₂CO₃ (0,07 g, 0,50 mmol) ble løst i aceton (5 ml). 4-Fluorfenylglycidyleter (0,04 g, 0,2 mmol) ble tilsatt forsiktig. Reaksjonsblandingen stod under omrøring ved 55 °C i 18 timer under nitrogen. Det ble tatt TLC underveis som reaksjonen gikk. Etter 19 timer ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur, filtrert og dampet inn på rotavapor. Toluen (10 ml) ble tilsatt til reaksjonsblandingen. Deretter ble toluenfasen vasket med vann (5 ml), 1,00 M NaOH (5 ml x 2) og vasket med vann (5 ml x 2). Den organiske fasen ble tørket (over MgSO₄) og reaksjonsblandingen ble dampet inn på rotavapor. Deretter ble reaksjonsblandingen ytterligere rensset med kromatografi heksan:etylacetat: 5:1. Dette gav en fargeløs olje i 46% utbytte.

Kommentar til forsøket

R_f -verdien til isolert produkt var 0,21. TLC etter kromatograferingen indikerte to overlappende produkter. ^1H NMR-spekter viste for mange protoner og forurensninger.

5.11 Syntese av 1-(2-bromfenoksy)-3-(4-fluorfenoksy)propan-2-ol (forbindelse 9)



	4-Fluorfenol	2-Bromfenylglycidyleter	K ₂ CO ₃
Ekv	1,4	1	3,5
n	5,00 mmol	3,50 mmol	12,50 mmol
M _w	112,05 g/mol	229,09 g/mol	138,20 g/mol
m	0,56 g	0,80 g	1,73 g

Framgangsmåte

4-Fluorfenol (0,56 g, 5,00 mmol) og K₂CO₃ (1,73 g, 12,50 mmol) ble løst i tørr DMF (15 ml) under nitrogen og omrøring i ca. 5 minutter. Deretter ble forbindelse **4** (0,80 g, 3,50 mmol) tilsatt forsiktig. Reaksjonsblandingen stod under omrøring og reflux (100 °C) i 6 timer. Det ble tatt TLC underveis. Etter at reaksjonen var ferdig ble det tilsatt Et₂O (10 ml) og reaksjonsblandingen ble filtrert. Deretter ble det tilsatt vann (50 ml). Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med Et₂O (30 ml x 3). Den samlede organiske fasen ble vasket med mettet NaCl-løsning (10 ml x 2) og ble tørket (over MgSO₄). Solventen ble dampet inn på rotavapor, og reaksjonsblandingen ble rensset ytterligere med kromatografi heksan:EtOAc: 1:1 til 5:1. Dette gav en fargeløs, høy viskøs olje med R_F-verdi: 0,2 (heksan:EtOAc: 5:1) i 87% utbytte.

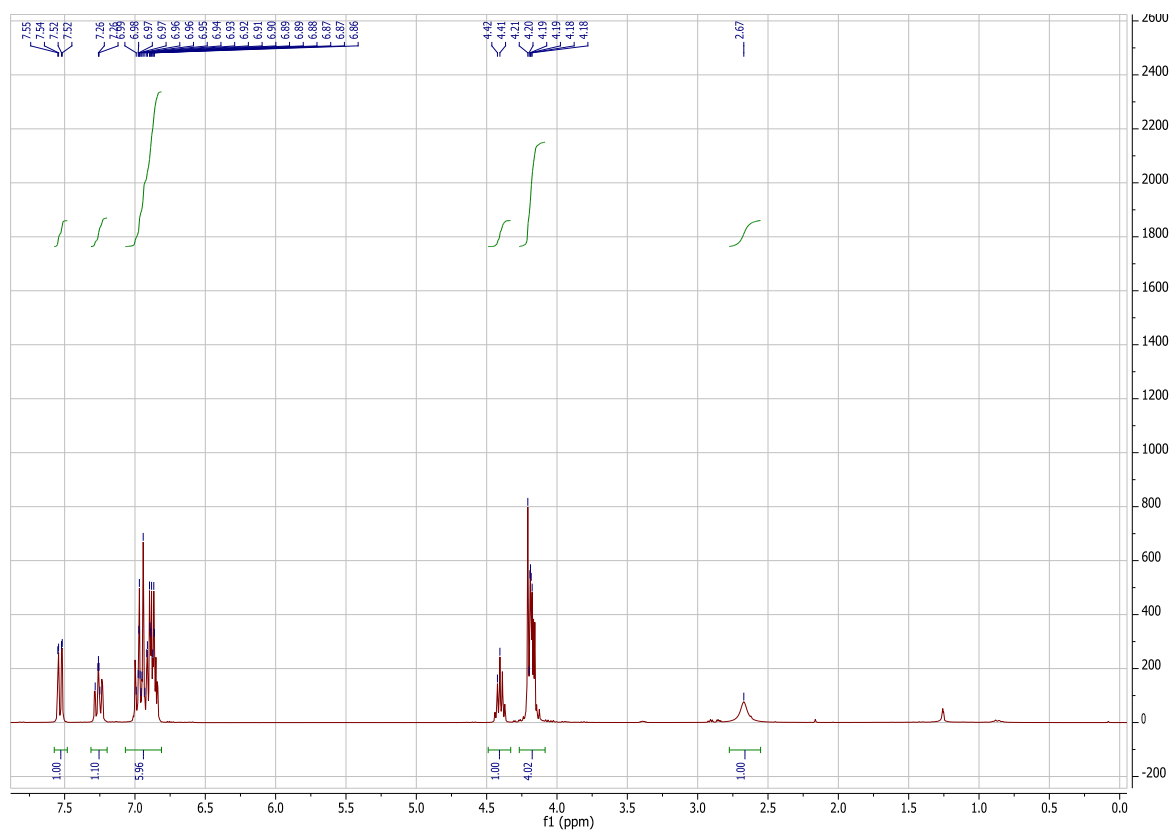
Kommentarer til forsøket

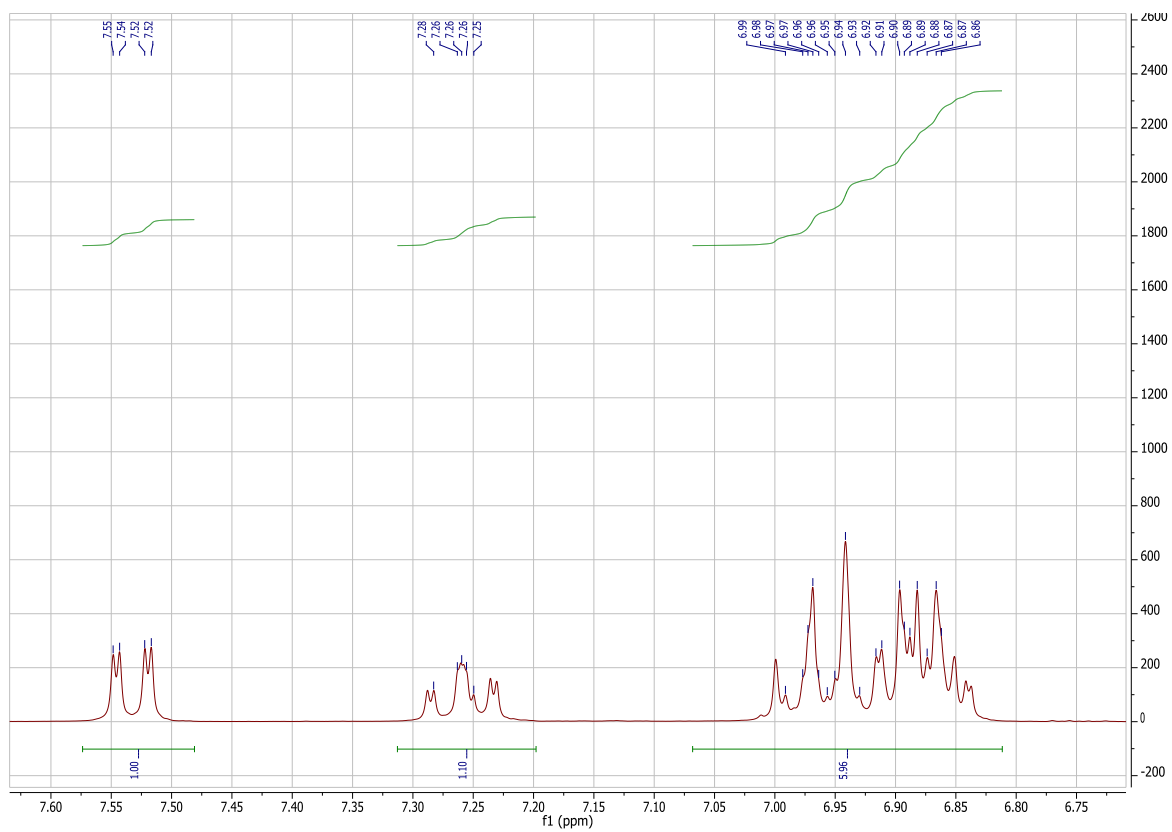
Det er viktig å følge opp reaksjonen med TLC. For lang oppvarming kan føre til dannelsen av biprodukter. Det ble tatt TLC hver time inntil det siste som indikerte at all fenylglycidyleter var reagert ferdig.

Data

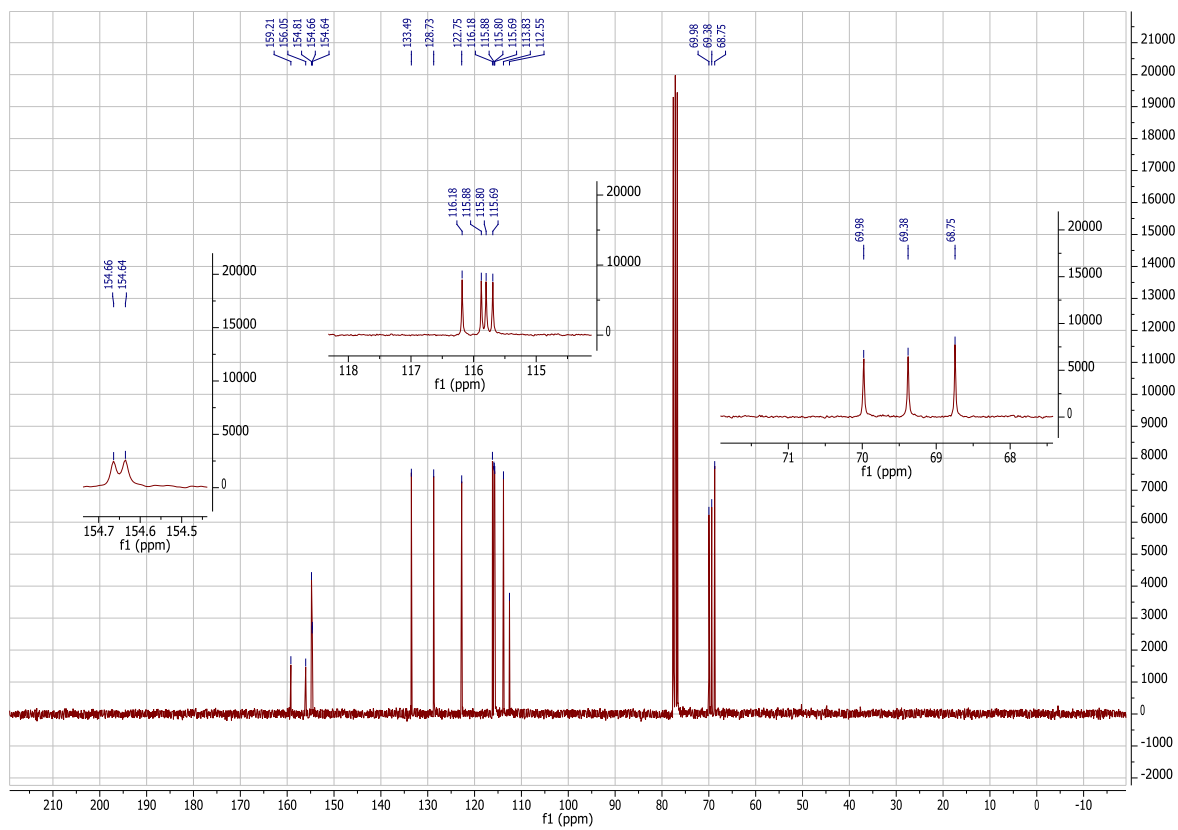
^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ 7.54 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.93 (m, 6H), 4.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.20 (m, 4H), 2.67 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 159.21, 156.05, 154.81, 154.66, 133.49, 128.73, 122.75, 116.18, 115.88, 115.80, 115.69, 113.83, 112.55, 69.98, 69.38, 68.75.



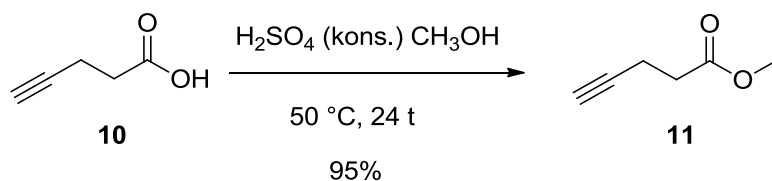


Spekter 10: ^1H NMR-spekter av forbindelse 9



Spekter 12: ^{13}C NMR-spekter av forbindelse 9.

5.12 Syntese av metylpent-4-ynat (forbindelse 11)



Referanse³⁰

Framgangsmåte

4-Pentynsyre (1,20 g) ble løst i metanol (20 ml) og det ble tilsatt 2 dråper konsentrert svovelsyre. Reaksjonsblandingen stod ved $50\text{ }^\circ\text{C}$ under nitrogen for 24 timer. Reaksjonen ble fulgt med TLC. Etter at reaksjonen var ferdig ble det tilsatt vann (10 ml) og reaksjonsblandingen ble ekstrahert med Et_2O (20 ml x 3). De organiske fasene ble vasket med mettet vandig NaHCO_3 (10 ml x 2) og tørket (over MgSO_4). Reaksjonsblandingen ble dampet inn på rotavapor. Dette gav en fargeløs, lav viskøs olje.

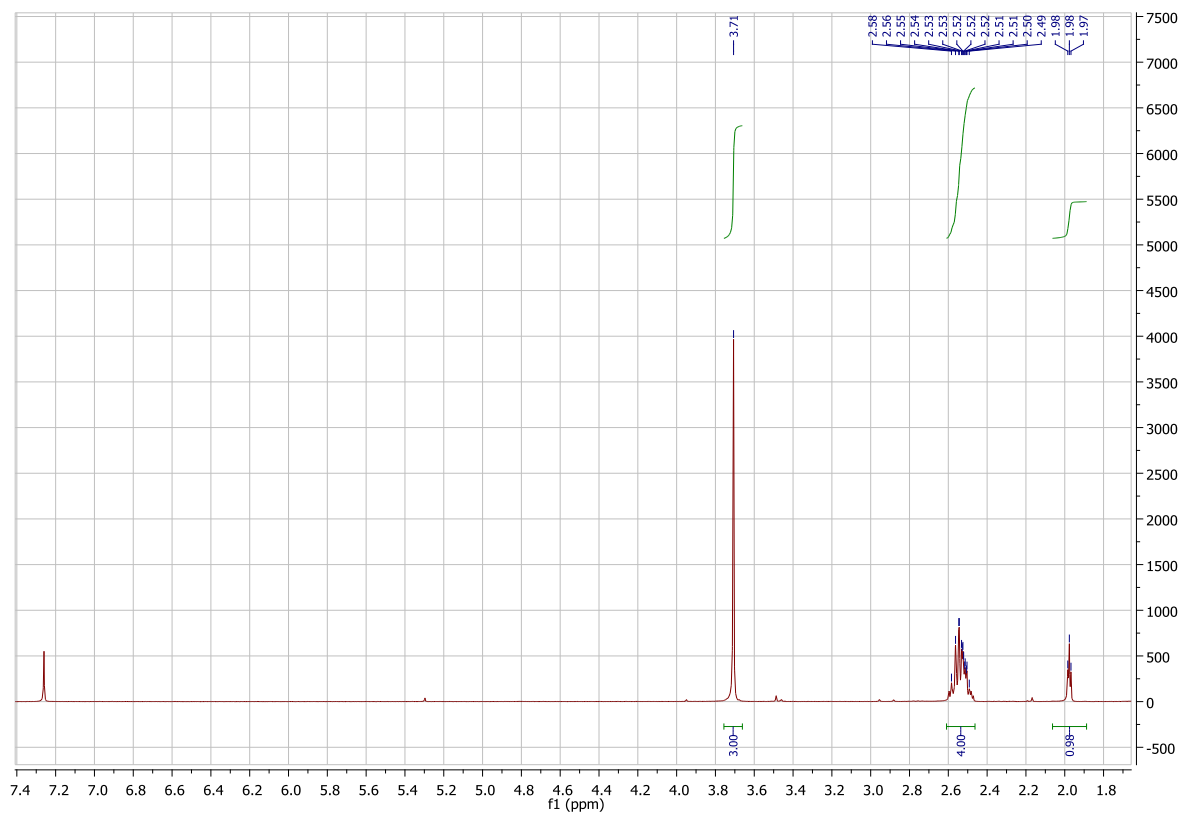
Kommentarer til forsøket

Produktet er veldig flyktig. Solventen ble dampet forsiktig inn ved å justere trykket på rotavapor. R_f -verdien til produktet var: 0,73 i heksan:EtOAc (1:1).

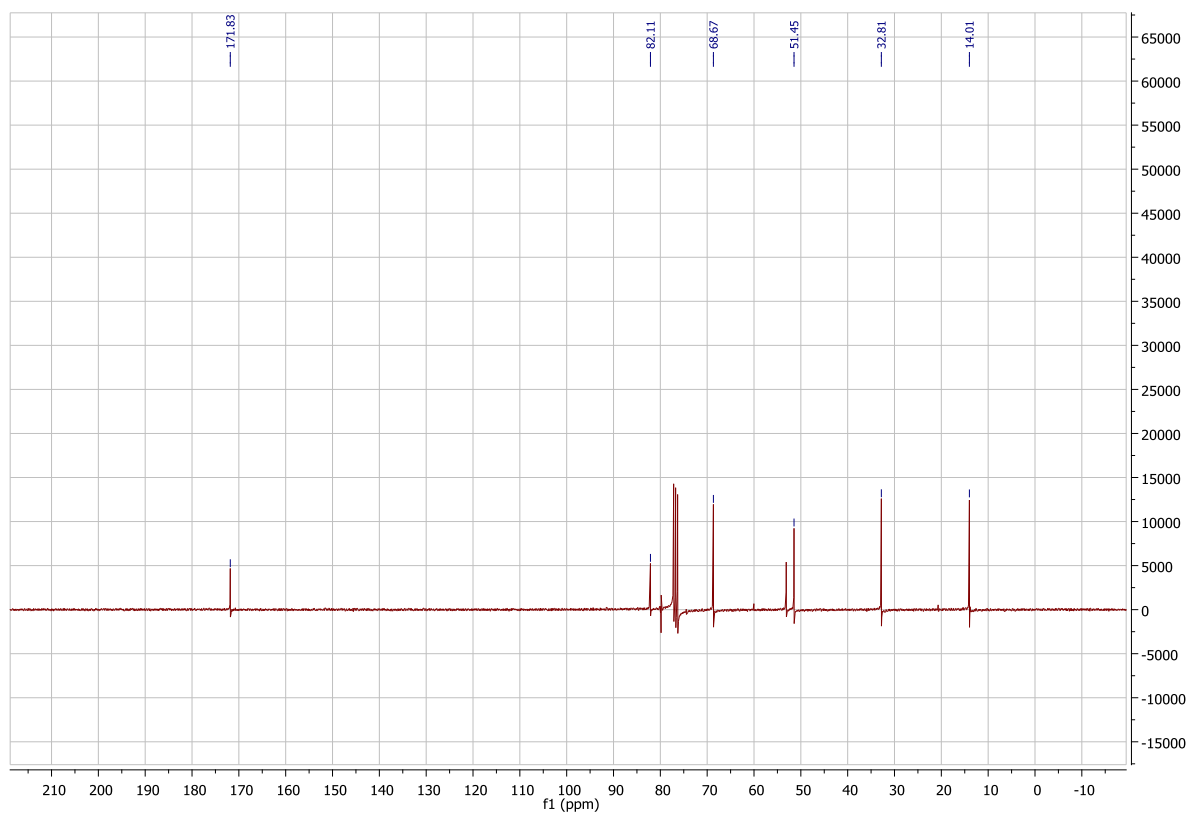
Data

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 3.71 (s, 3H), 2.54 (m, 4H), 1.98 (t, $J = 2.5\text{ Hz}$, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 171.83 (s), 82.11 (s), 68.67 (s), 51.45 (s), 32.81 (s), 14.01 (s).

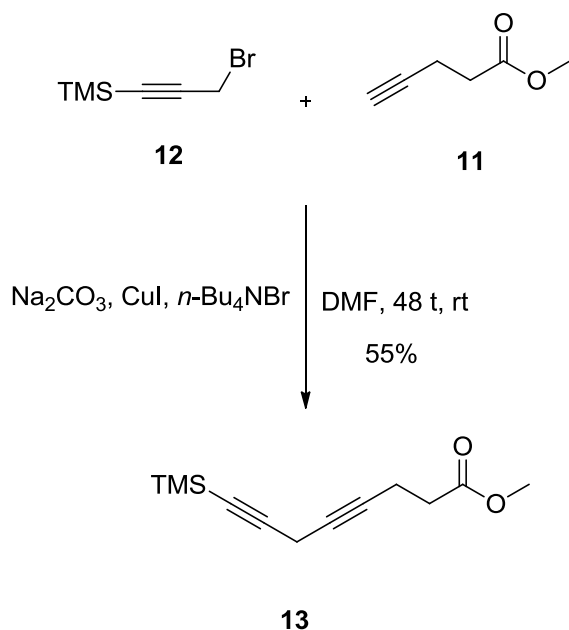


Spekter 13: ^1H NMR- spekter av forbindelse 11.



Spekter 14: ^{13}C NMR-spekter av forbindelse 11.

5.13 Syntese av metyl 8-(trimetylsilyl)okta-4,7-diynat (forbindelse 13)



	Forbindelse 11	Forbindelse 12	Na_2CO_3	CuI	$n\text{-Bu}_4\text{NBr}$
Ekv	1	1,2	1,5	1	0,3
M_w	112,08 g/mol	191,14 g/mol	106,00 g/mol	190,45 g/mol	322,38 g/mol
n	5,35 mmol	6,28 mmol	8,11 mmol	5,36 mmol	1,61 mmol
m	0,60 g	1,20 g	0,86 g	1,02 g	0,52 g

Referanse³¹

Framgangsmåte

Na_2CO_3 (0,86 g, 8,11 mmol), CuI (1,02 g, 5,36 mmol) og $n\text{-BuNBr}$ (0,518 g, 1,61 mmol) ble løst i tørr DMF (15 ml) i en 50 ml reaksjonskolbe under nitrogenatmosfære. Reaksjonskolben ble sunket ned i et isbad der temperaturen var $-20\text{ }^\circ\text{C}$. 5-Metylpentoat, metylpent-4-ynat, forbindelse **11**, (0,60 g, 5,35 mmol) ble tilsatt ved $-20\text{ }^\circ\text{C}$, etterfulgt av 3-trimetylsilylpropargylbromid (1,20 g, 6,28 mmol). Deretter ble isbadet fjernet og temperaturen i reaksjonsblandingen ble gradvis hevet opp til romtemperatur. Reaksjonen stod under omrøring og nitrogen i 48 timer (2 døgn). Etter at reaksjonen var ferdig ble det tilsatt

Et₂O (15 ml) under omrøring. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom en plugg av silikagel. Deretter ble det tilsatt vann (50 ml) og reaksjonsblandingen ble ekstrahert med Et₂O (30 ml x 2). De organiske fasene ble vasket med mettet NH₄Cl-løsning (10 ml x 2) og tørket (over MgSO₄) og blandingen ble dampet inn på rotavapor. Deretter ble reaksjonsblandingen ytterligere rensset med flashkromatografi heksan/etylacetat; 50:1 til 100:3. Dette gav en fargeløs produkt som skiftet farge til lysbrunt over tid, i 55% utbytte.

Kommentar til forsøket

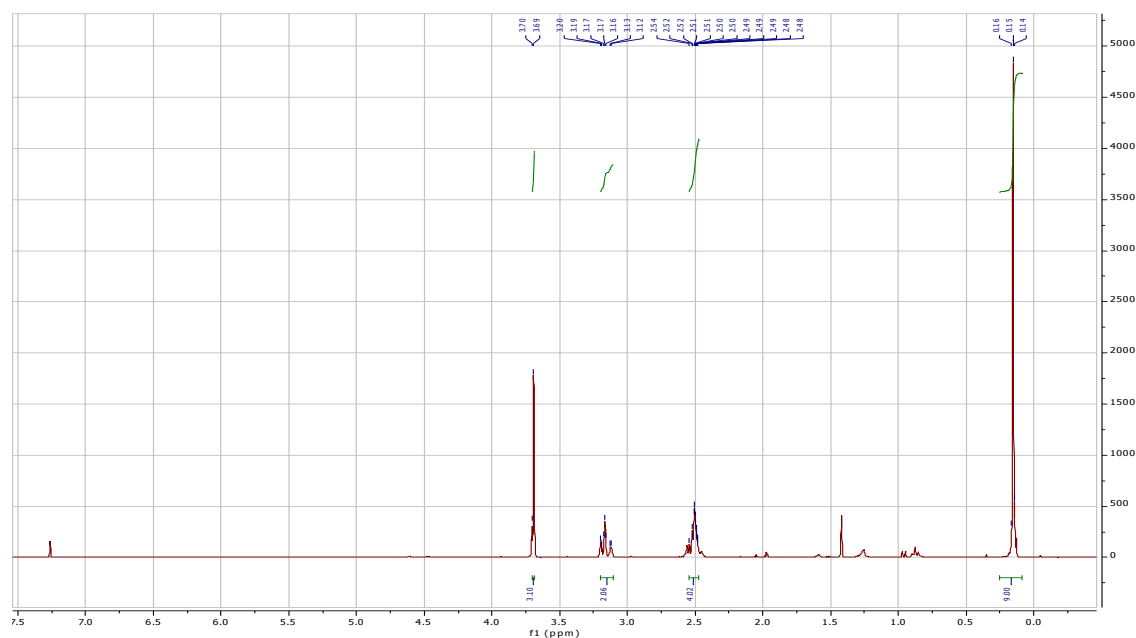
Produktet er svært lysømfintlig og bør håndteres forsiktig med hensyn på lys og luft.

Produktet tåler ikke langtidsoppbevaring selv på mørke og kalde betingelser. Til TLC-analyse var anisaldehyd godt egnet. R_F-veriden til produktet: 0,6 i heksan:EtOAc: 20:1.

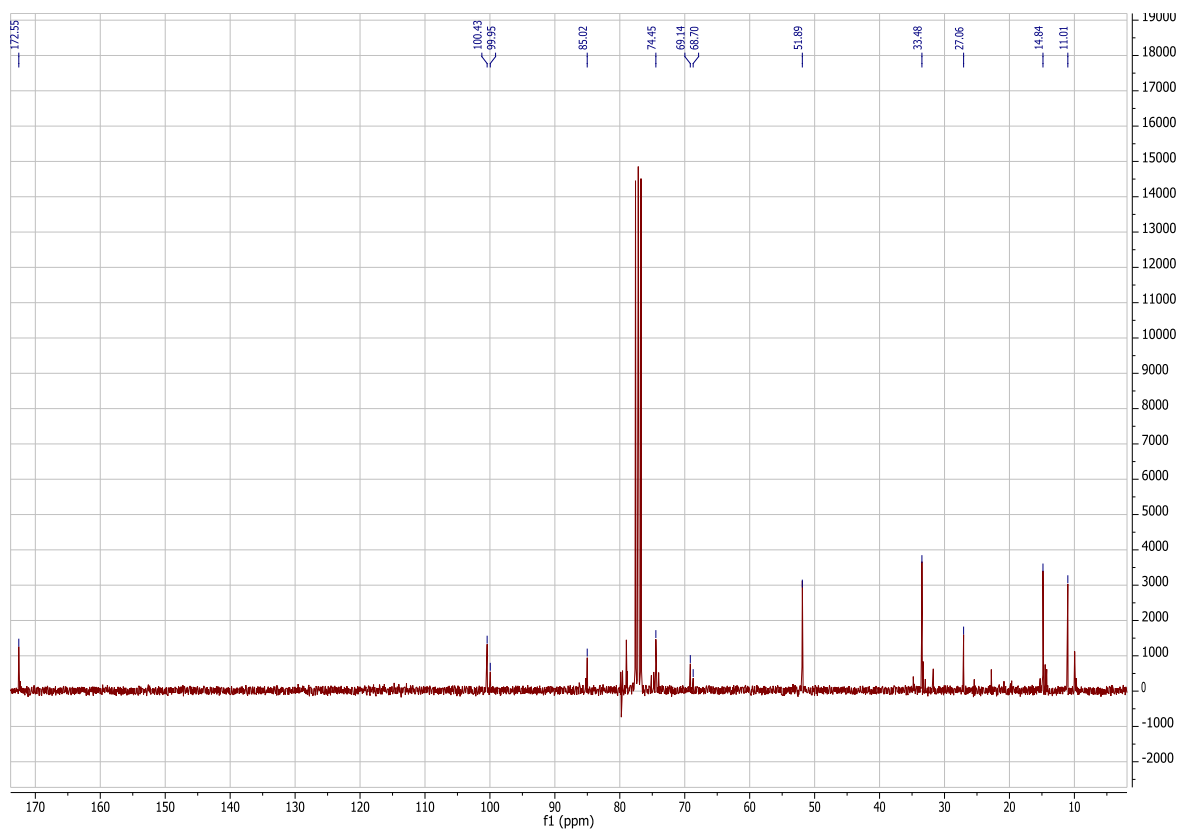
Data

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.70 (s, *J* = 3.5 Hz, 3H), 3.16 (m, 2H), 2.51 (m, 4H), 0.15 (m, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 172.55, 100.43, 99.95, 85.02, 74.45, 69.14, 68.70, 51.89, 33.48, 27.06, 14.84, 11.01.

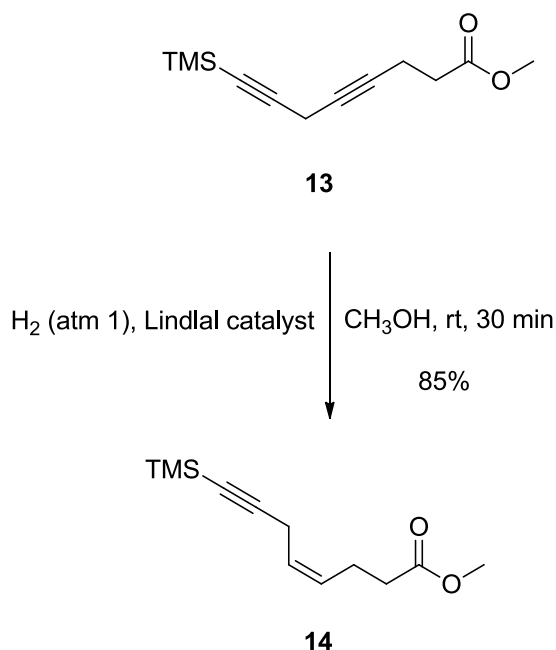


Spekter 15: ¹H NMR- spekter av forbindelse 13.



Spekter 16: ^{13}C NMR- spekter av forbindelse **13**.

5.14 Syntese av (Z)-metyl 8-(trimeylsilyl)okt-4-en-7-ynoat (forbindelse 14)



	Forbindelse 13	Pd(CaCO ₃)	Kinolin
Ekv	1	25 % (wt)	1
M _w	224,38 g/mol	307,29 g/mol	129,16 g/mol
n	0,91 mmol	0,23 mmol	0,91 mmol
m	1,00 g	0,250 g	0,117 g ≈ 0,11 ml

Referanse³¹

Framgangsmåte

Pd(CaCO₃) (0,25 g) ble tilsatt metanol (10,00 ml) under nitrogen atmosfære og omrøring. Etter ca. 5 minutter ble nitrogenet fjernet og erstattet med H₂-gass. Etter at katalysatoren ble mettet med H₂-gassen ble det tilsatt kinolin (0,11 ml). Deretter ble forbindelse **13** (1,00 g, 0,91 mmol) tilsatt. Reaksjonen ble fulgt på TLC. Første TLC ble tatt 20 minutter etter at forbindelse 13 ble tilsatt. Etter at reaksjonen var ferdig ble reaksjonsblandingen filtrert gjennom en plugg av silikagel, og løsemiddelresten ble dampet inn på rotavapor.

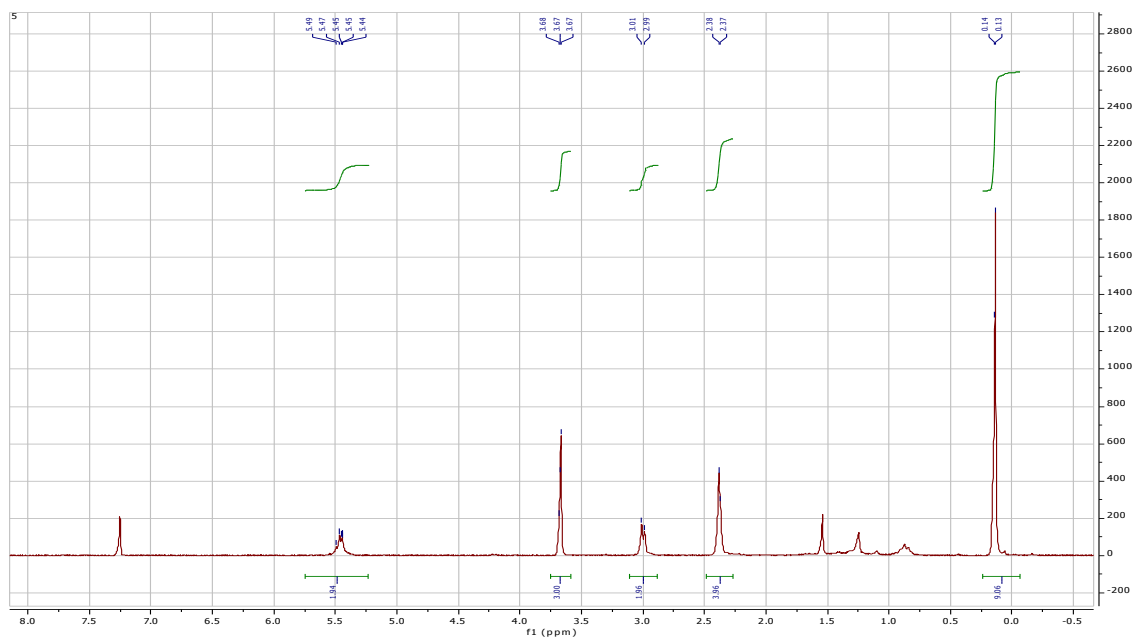
Reaksjonsblandingen ble renset med flashkromatografi heksan:EtAOc: 100:1.5 til 100:3. Dette gav en fargeløs olje i 85% utbytte.

Kommentar til forsøket

Det er viktig å følge opp reaksjonen med TLC. Anisaldehyd var egnet til fremkalling av TLC-platen. Over-reduksjonen sees klart ved at flekken for over-reduksjonsproduktet er mørkblått, mens ønsket produktet er brunt.

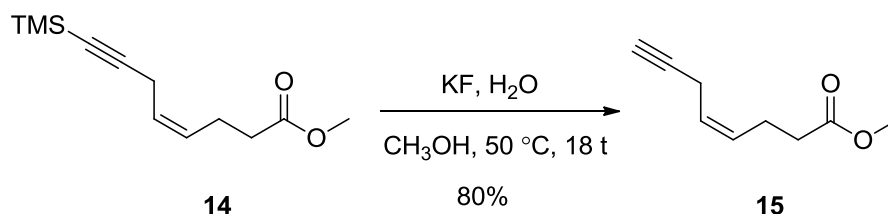
Data

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5.447, (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 2.38 (m, 4H), 0.14 (m, 9H).



Spekter 17: ^1H NMR-spekter av forbindelse **14**.

5.15 Syntese av (Z)-metyl okt-4-en-7-ynat (forbindelse 15)



	Forbindelse 14	KF
Ekv	1	20
M_w	224,37 g/mol	58,10 g/mol
n	3,80 mmol	76,90 mmol
m	0,86 g	4,47 g

Referanse³¹

Framgangsmåte

Forbindelse **14** (0,86 g, 3,80 mmol) ble tilsatt metanol (20 ml). KF (4,47 g, 76,90 mmol) ble tilsatt reaksjonsblandingen. Deretter ble vann (5ml) tilsatt. Reaksjonsblandingen stod under omrøring og under nitrogen atmosfære i 12 timer ved 50 °C. Etter at reaksjonen var ferdig ble det tilsatt vann (30 ml). Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med Et₂O (30 ml x 3). De organiske fasene ble tørket (over MgSO₄). Solventen ble evaporert og reaksjonsblandingen ble ytterligere rensed med flashkromatografi heksan:etylacetat 100:1.5 til 100:3. Dette gav en fargeløs olje i 80% utbytte.

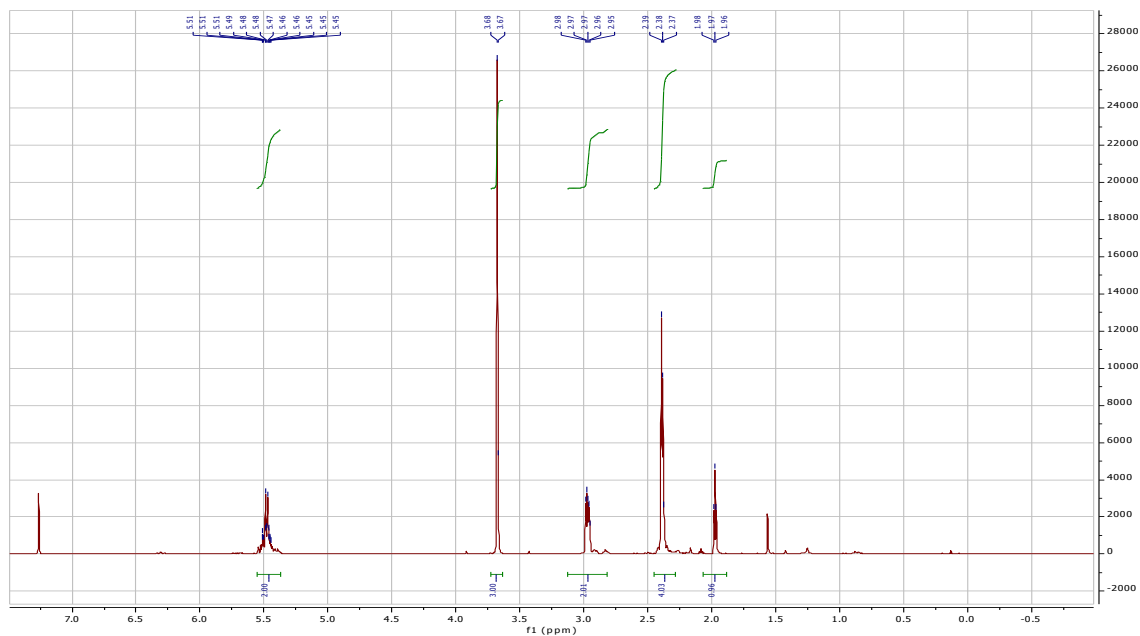
Kommentar til forsøket

R_f-verdien til produktet: 0,4 i heksan:EtOAc9:1.

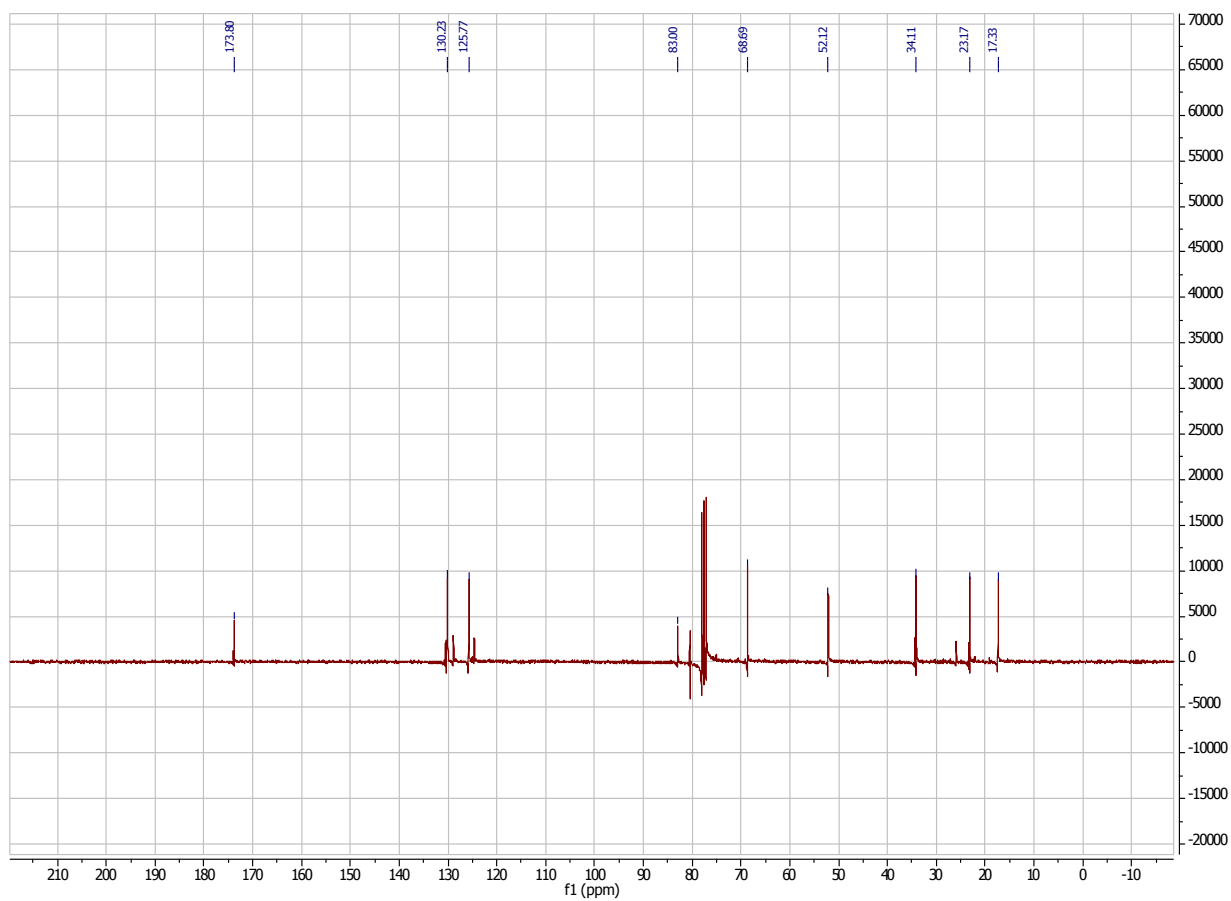
Data

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5.48 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.97 (m, 2H), 2.38 (m, 4H), 1.97 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 173.80 ,130.23 , 125.77 ,83.00 ,68.69 ,52.12 ,34.11 ,23.17 ,17.33 .

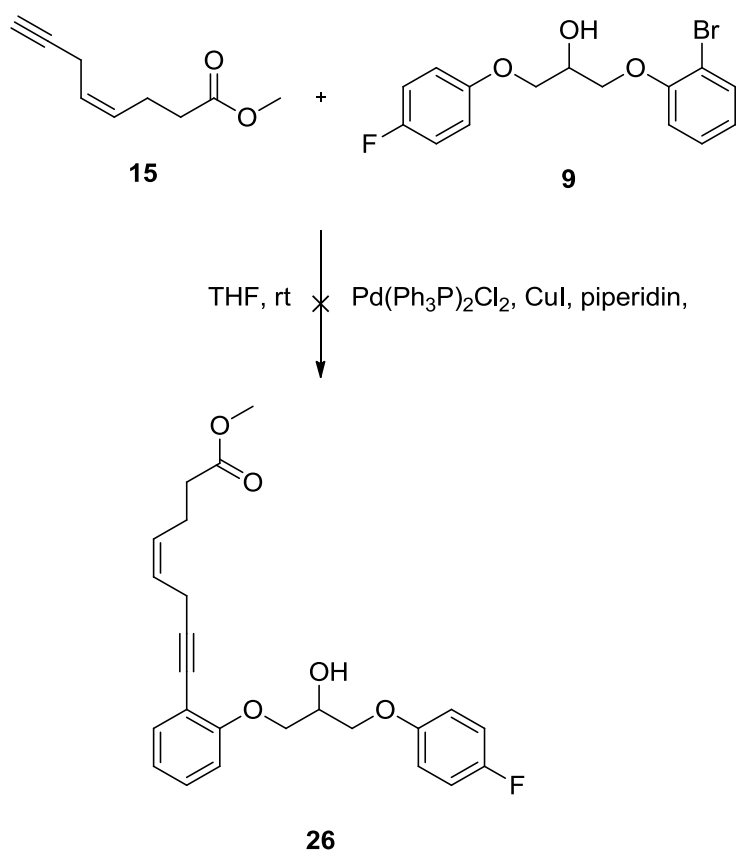


Spekter 18: ^1H NMR-spekter av forbindelse **15**.



Spekter 19: ¹³C NMR-spekter av forbindelse 15.

5.16 Forsøk på kobling av (Z)-metyl okt-4-en-7-ynat (forbindelse 15) og 1-(2-bromfenoksy)-3-(4-fluorfenoksy)propan-2-ol (forbindelse 9)



	Forbindelse 9	Forbindelse 15	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	CuI	Piperidin
Ekv.	1	1,2	5 mol%	10 mol%	3
Mw	323,05 g/mol	140,12 g/mol	701,89 g/mol	190,45 g/mol	85,5 g/mol
n	0,30 mmol	0,40 mmol	0,02 mmol	0,03 mmol	0,90 mmol
m	97,00 mg	50,00 mg	10,53 mg	5,70 mg	76,60 mg \approx 0,1 ml

Framgangsmåte

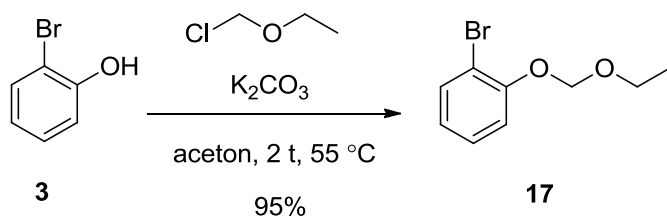
Arylbromidet (97,00 mg) og alkynet (50,00 mg) ble løst i tørr THF (3 ml) under nitrogen. $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10 mg, 0,02 mmol), CuI (6 mg, 0,03 mmol) og piperidin (0,1 ml) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen stod under omrøring ved romtemperatur over natt. Reaksjonen ble fulgt opp med TLC. Etter at reaksjonen var ferdig ble den filtrert gjennom en kort silikaplogg. Reaksjonsblandingen ble ytterligere rensset med kromatografi heksan:EtOAc i forhold 20:1, til 1:1, og deretter til 100:15.

Kommentar til forsøket

I flash-kromatografi ble det isolert to stoffer som egentlig var arylbromidet og alkynet. Dette ble bekreftet da det ble tatt protonspekter av disse isolerte stoffene.

Samme forsøk (samme mengder) ble gjentatt men denne gangen ble reaksjonsblandingen varmet opp til 50 °C. Dette gav heller ikke riktig produkt. Det ble isolert to stoffer etter flash-kromatografi, og disse to stoffene var igjen alkyn **15** og arylbromid **9**.

5.17 Syntese av 1-brom-2-(etoksymetoksy)benzene (forbindelse 17)



	2-bromfenol	Klormetyletyleter	K ₂ CO ₃
Ekv	1	1,5	1,5
M _w	173,02 g/mol	94,07 g/mol	138,20 g/mol
n	5,80 mmol	8,70 mmol	8,70 mmol
m	1 g ≈ 0,61 ml	0,82 g ≈ 0,80 ml	1,20 g

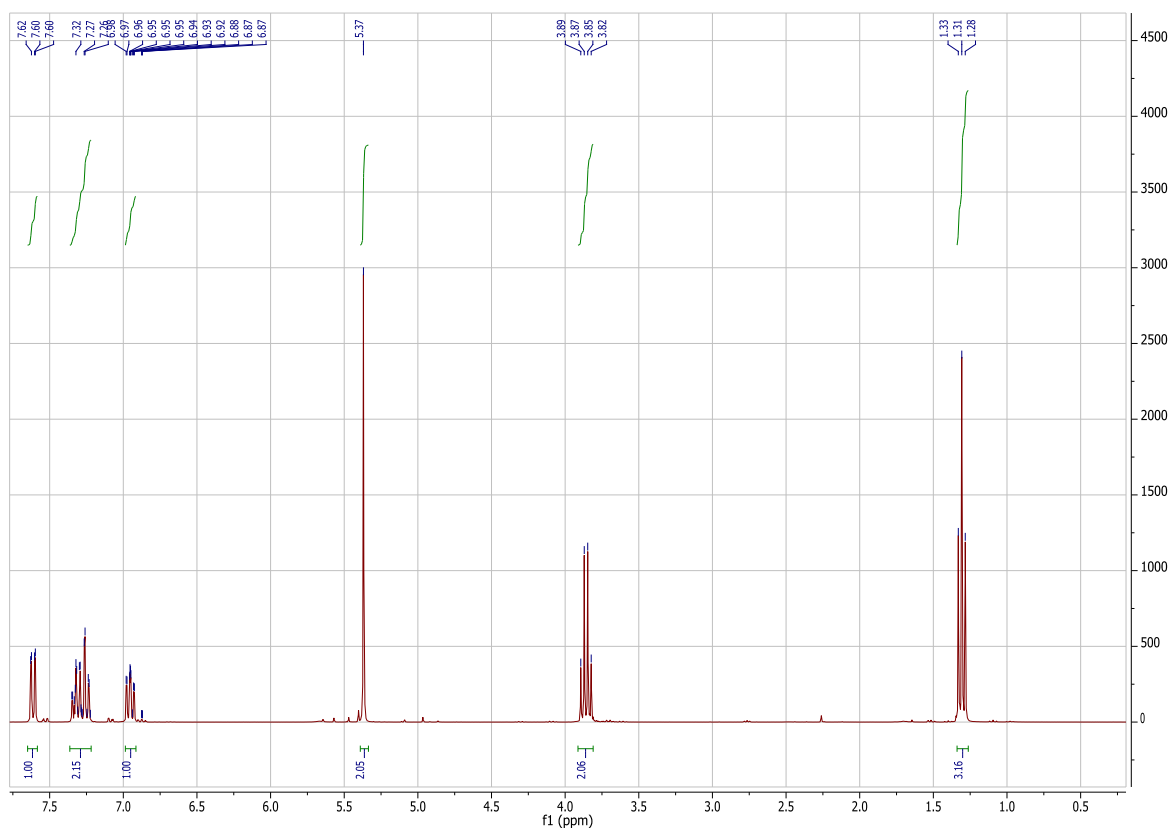
Framgangsmåte

2-Bromfenol (0,61 ml, 5,80 mmol) og ble K₂CO₃ (1,20 g, 8,70 mmol) ble tilsatt acetone (20 ml). Klormetyletyleter (0,81 g) ble tilsatt dråpevis under omrøring og nitrogen atmosfære. Reaksjonsblandingen stod ved 55 °C i 2,5 timer. Etter at reaksjonen var ferdig ble den avkjølt til romtemperatur og tilsatt vann (20 ml). Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (30 mlx3). Organiske fasen ble tørket (over MgSO₄). Løsningsmidlet ble dampet inn på rotavapor. Dette gav en fargeløs olje i 95% utbytte.

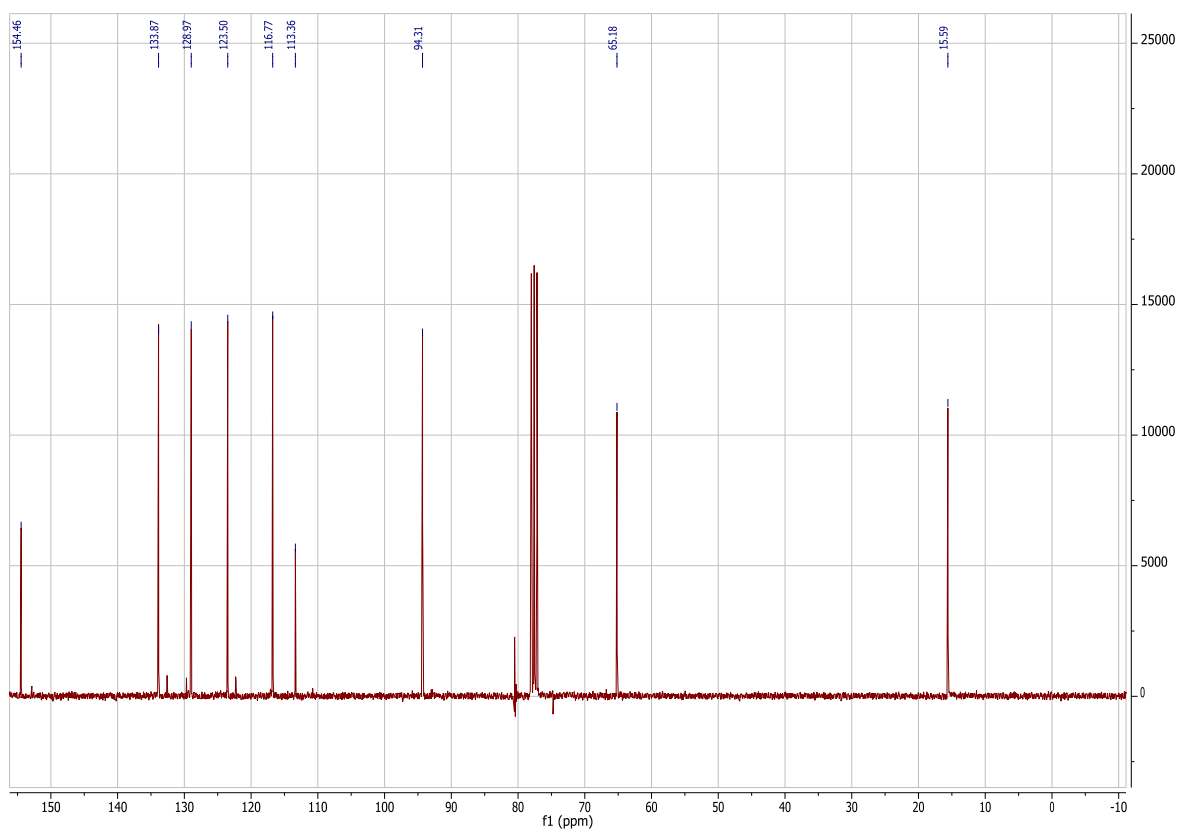
Data

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.61 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.36 – 7.22 (m, 2H), 6.95 (ddd, *J* = 7.9, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.86 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 154.46, 133.87, 128.97, 123.50, 116.77, 113.36, 94.31, 65.18, 15.59.

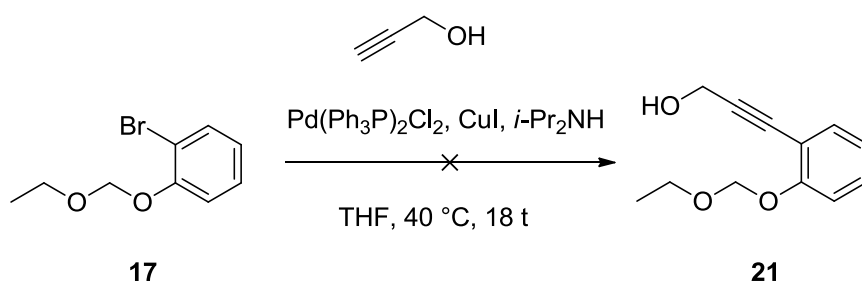


Spekter 20: ¹H NMR-spekter av forbindelse 17.



Spekter 21: ¹³C NMR-spekter av forbindelse 17.

5.18 Forsøk på syntese av 3-(2-(etoksymetoksy)fenyl)prop-2-yn-1ol (forbindelse 21)



	Forbindelse 17	Propargylalkohol	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	CuI	<i>i</i> -Pr ₂ -NH
Ekv.	1	1,09	1%	2%	4,5
Mw	231,10 g/mol	56,04 g/mol	701,89 g/mol	190,45 g/mol	99,13 g/mol
n	1,00 mmol	1,09 mmol	0,01 mmol	0,02 mmol	4,50 mmol
m	230 mg	60 mg	7 mg	4 mg	450 mg

Referanse³³

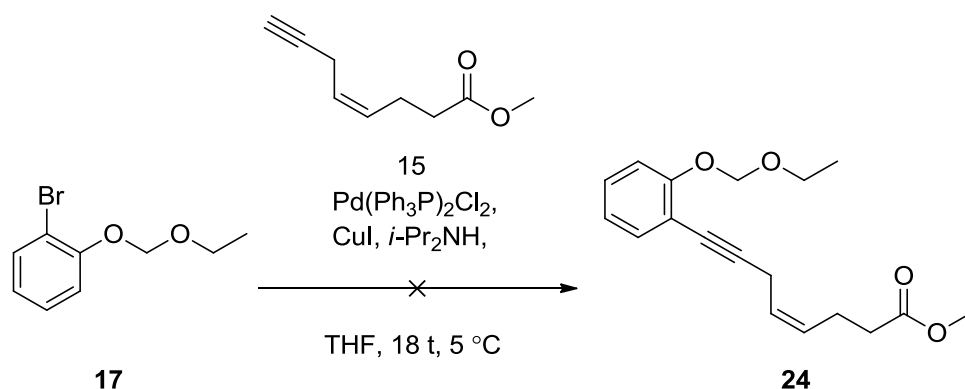
Framgangsmåte

1-Brom-2-(etoksymetoksy)benzene, forbindelse **17**, (230 mg, 1,00 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (7 mg, 0,01 mmol) og CuI (4 mg, 0,02 mmol) ble løst i tørr THF (10 ml) under nitrogenatmosfære. Propargylalkohol (60 mg, 1,09 mmol) ble tilsatt. Reaksjonen stod under omrøring ved 40 °C i 18 timer. Reaksjonen ble fulgt opp med TLC. Etter at reaksjonen var ferdig ble det tilsatt Et₂O (20 ml) og reaksjonsblandingen ble kjørt gjennom en kort silikaplogg. Deretter ble reaksjonsblandingen ytterligere rensset med flash-kromatografi med heksan:EtOAc: 9:1.

Kommentar til forsøket

Det ble tatt TLC underveis som reaksjonen gikk, og det ble ikke observert noe produktdannelse *via* TLC. Derfor ble reaksjonen stoppet etter 18 timer.

5.19 Forsøk på syntese av (Z) metyl 8-(2-hydroksyfenyl)okt-4-en-7-ynoat (forbindelse 24)



	Forbindelse 20	Forbindelse 15	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	CuI
Ekv.	1	5	5%	20%
Mw	278,01 g/mol	152,12 g/mol	701,89 g/mol	190,45 g/mol
n	0,07 mmol	0,33 mmol	0,003 mmol	0,01 mmol
m	18 mg	50 mg	23 mg	3 mg

Referanse³³

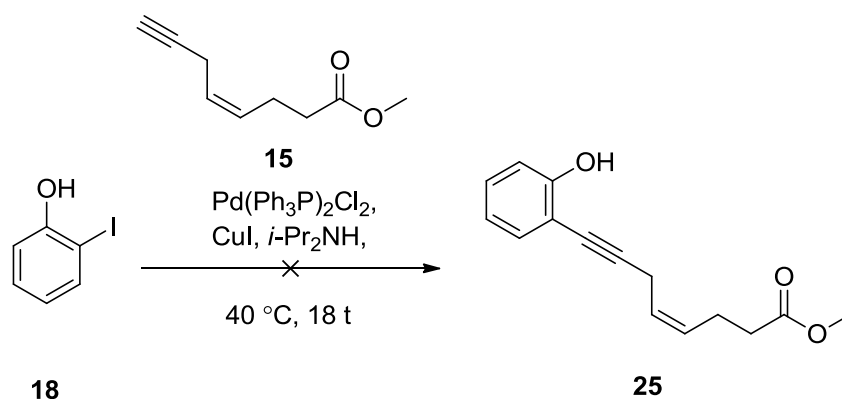
Framgangsmåte

1-Brom-2-(etoksymetoksy)benzene, forbindelse **17**, (18 mg, 0,07 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (23 mg, 0,003) og CuI (3 mg, 0,01) ble løst i $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (5 ml) under nitrogen og omrøring. (Z)-Metyl okt-4-en-7-ynat, forbindelse **15**, (50 mg, 0,33 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen stod ved $40\text{ }^\circ\text{C}$ i 18 timer.

Kommentarer til forsøket

Det ble tatt TLC underveis som reaksjonen gikk. Etter at det har gått 4 timer ble det påvist på TLC-platen at det ble dannet mange biprodukter. Reaksjonen ble stoppet og ble ikke gjort noe med videre.

5.20 Forsøk på syntese av (Z) metyl 8(2-hydroksyfenyl)okt-4-en-7-ynat (forbindelse 25)



	Forbindelse 18	Forbindelse 15	$\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	CuI
Ekv.	1	1,1	5%	10%
Mw	224,95 g/mol	152,12 g/mol	190,45 g/mol	190,45 g/mol
n	0,36 mmol	0,33 mmol	0,02 mmol	0,03 mmol
m	80,00 mg	50,00 mg	11,58 mg	6,28 mg

Referanse³⁴

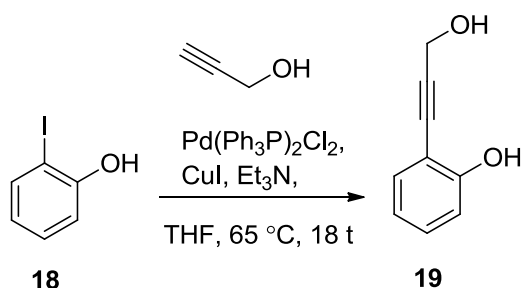
Framgangsmåte

2-Jodfenol (80 mg, 0,36 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (12 mg, 0,02) og CuI (7 mg, 0,03 mmol) ble løst i $i\text{-Pr}_2\text{-NH}$ (10 ml) under nitrogen atmosfære og omrøring. (Z)-Metyl okt-4-en-7-ynat, forbindelse **15**, (50 mg, 0,33 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen stod ved $40\text{ }^\circ\text{C}$ i 18 timer. Etter at reaksjonen var ferdig ble det tilsatt Et_2O og reaksjonsblandingen ble vasket med mettet løsning av NH_4Cl (50 ml). Fasene ble separert og vannfasen ble ekstrahert med Et_2O (30 ml x 3). De organiske fasene ble tørket (over MgSO_4) og løsningsmiddelet ble dampet inn på rotavapor. Reaksjonsblandingen ble ytterligere renset med kromatografi heksan: EtOAc : 1:1.

Kommentar til forsøket

Startmaterialet ble gjenvunnet etter kromatografi.

5.21 Forsøk på syntese av 2-(3-hydroksyprop-1-yl)fenol (forbindelse 19)



	2-Jodfenol	Propargylalkohol	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	CuI	Et_3N
Ekv.	1	5	5%	20%	3
Mw	224,95 g/mol	56,04 g/mol	701,89 g/mol	190,45 g/mol	101,19 g/mol
n	1,10 mmol	5,50 mmol	0,06 mmol	0,22 mmol	3,30 mmol
m	0,25 g	0,31 g	0,04 g	0,04 g	0,33g \approx 0,50 ml

Referanse³⁴

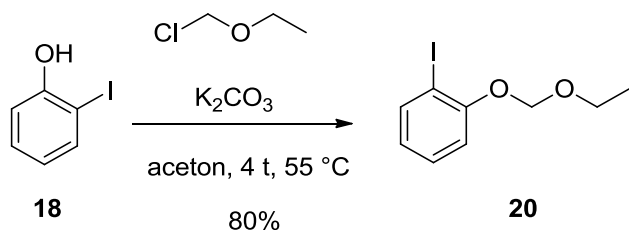
Framgangsmåte

2-Jodfenol (0,25 g, 1,10 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,04g, 0,06 mmol) og CuI (42,00 mg, 0,22 mmol) ble løst i Et_3N (0,5 ml) under nitrog og omrøring. Propargylalkohol (0,31g, 5,50 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen stod ved 50 °C i 18 timer. Etter at reaksjonen var ferdig ble det tilsatt Et_2O (10 ml) og reaksjonsblandingen ble ført gjennom en kort silikaplugg. Deretter ble solventen dampet inn og reaksjonsblandingen ble rensset med flash-kromatografi med heksan: EtOAc : 5:1.

Kommentarer til forsøket

Reaksjonen ble fulgt opp med TLC. Etter at det har gått 18 timer ble det observert en flekk på TLC-platen som samsvarte med flekken for 2-jodfenol. ^1H NMR-spekter viser at det ble dannet noe men det er vanskelig å si at det er riktig produkt på grunn av urenheter.

5.22 Syntese av 1-(etoksymetoksy)-2-jodbenzen (forbindelse 20)



	2-Jodfenol	Klormetyletyleter	K ₂ CO ₃
Ekv	1	2	2,5
Mw	219,95 g/mol	94,54 g/mol	138,21 g/mol
n	4,55 mmol	9,10 mmol	11,37 mmol
m	1,00 g	0,86 g \approx 0,84 ml	1,60 g

Framgangsmåte

2-Jodfenol (1,00 g, 4,55 mmol) og K₂CO₃ (1,60 g, 11,37 mmol) ble løst i tørr aceton (30 ml) under nitrogen atmosfære. Klormetyletyleter (0,84 ml, 9,10 mmol) ble tilsatt dråpevis. Reaksjonsblandingen stod under omrøring ved 55°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble sjekket på TLC. Deretter ble det tilsatt vann (20 ml) og reaksjonsblandingen ble ekstrahert med Et₂O (30 ml x 3). Organiske fasen ble tørket (over MgSO₄), og reaksjonsblandingen ble dampet inn på rotavapor. Reaksjonsblandingen ble ytterligere rensset med kromatografi med følgende heksan:EtOAc 5:1 som gav en fargeløs olje i 80% utbytte.

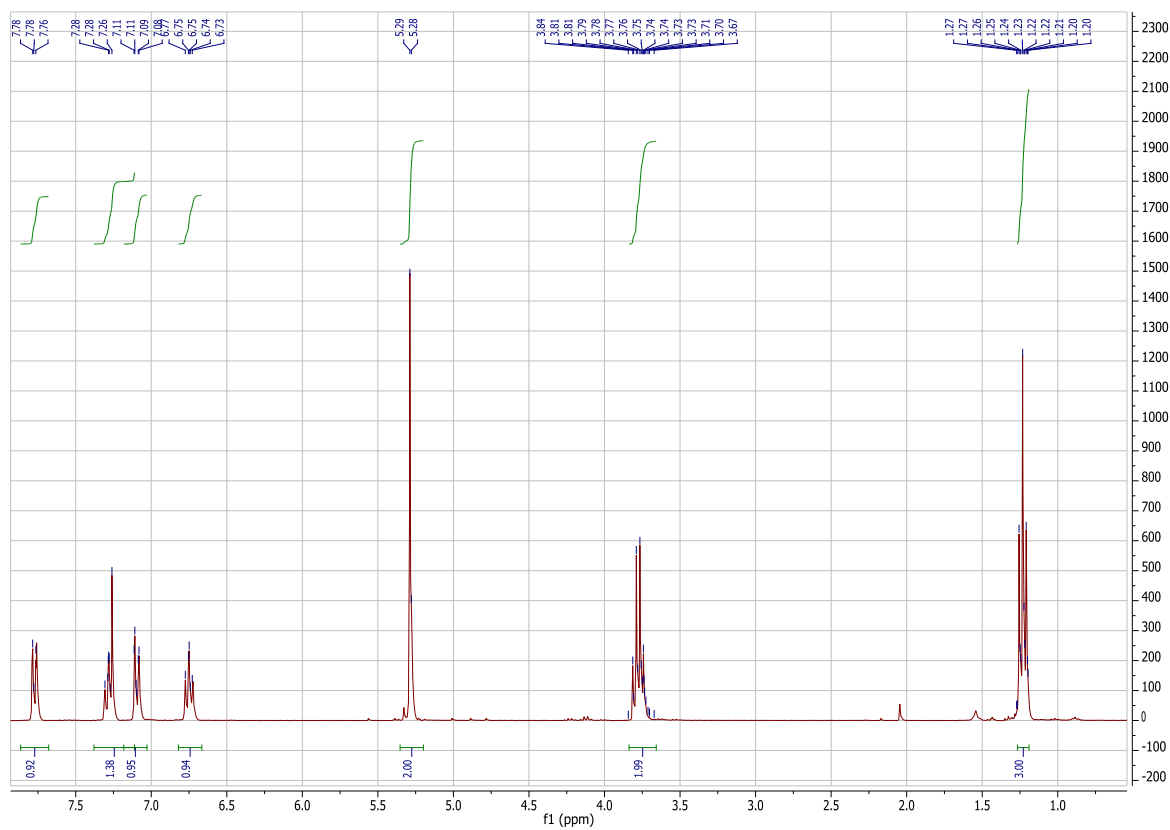
Kommentarer til forsøket

R_f-verdien til produktet: 0,63 i heksan:EtOAc: 5:2.

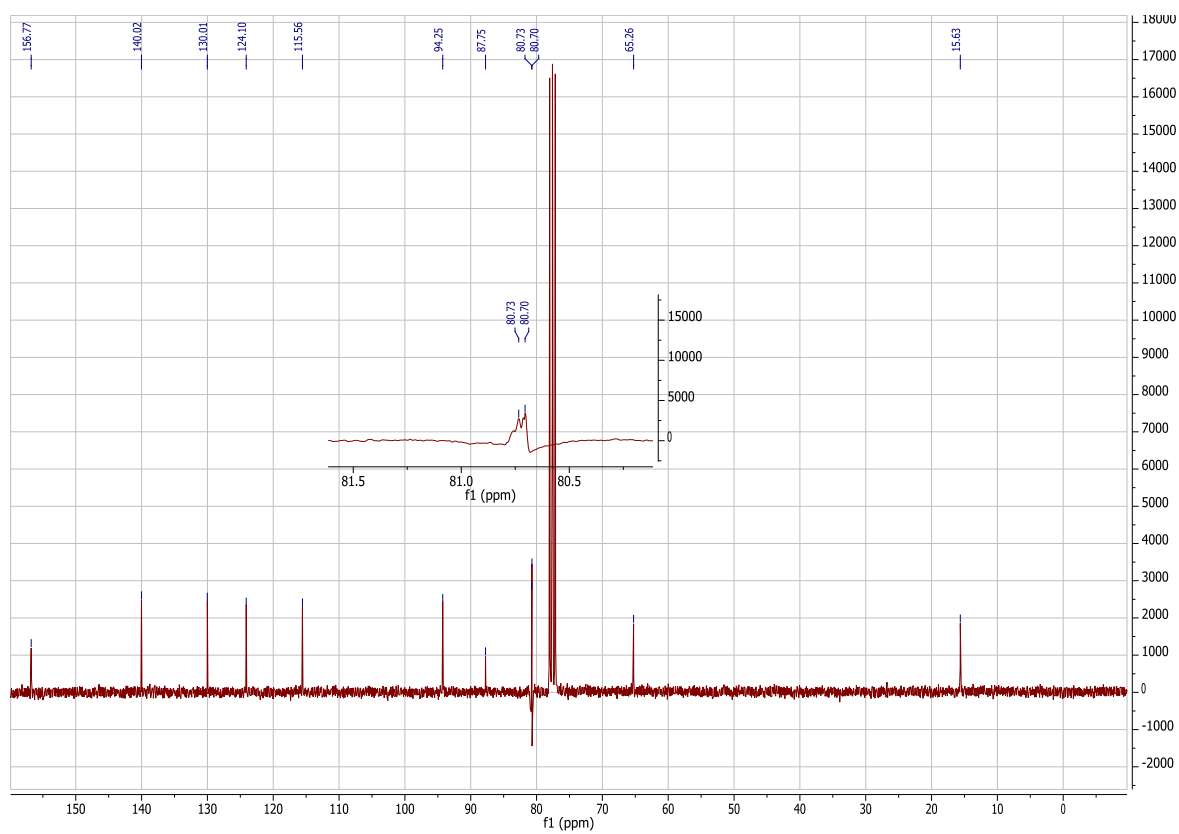
Data

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.77 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 5.29 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 3.76 (m, 2H), 1.24 (td, *J* = 7.1, 2.5 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 156.77 ,140.02 ,130.01 ,124.10 ,115.56 ,94.25 ,87.75 ,80.72 (d, $J = 2.2$ Hz),65.26 ,15.63 .

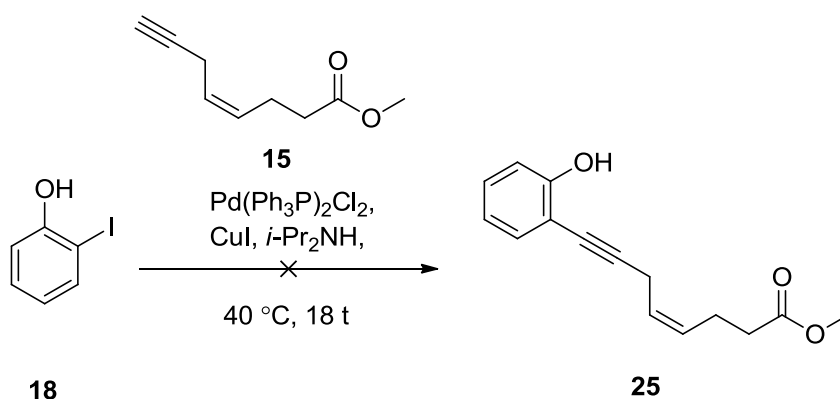


Spekter 22: ^1H NMR-spekter av forbindelse **18**.



Spekter 23: ^{13}C MMR-spekter av forbindelse 18.

5.23 Forsøk på syntese av (Z)-metyl 8-(2-(3-(4-fluorfenoksy)-2-hydroksypropoksy)fenyl)okt-4-en-7-ynat (forbindelse 25)



	Forbindelse 20	Forbindelse 15	$\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	CuI	$i\text{-Pr}_2\text{NH}$
Ekv.	1	1,09	1%	2%	4,5
Mw	278,01 g/mol	152,12 g/mol	701,89 g/mol	190,45 g/mol	99,13 g/mol
n	0,25 mmol	0,27 mmol	0,002 mmol	0,005 mmol	1,25 mmol
m	70,00 mg	41,75 mg	1,40 mg	0,95 mg	111,52 mg

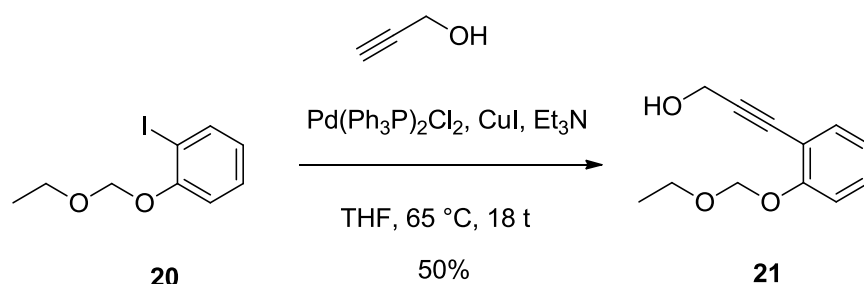
Framgangsmåte

2-jodfenol (70,00 mg, 0,25 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1,60 mg, 0,002 mmol) og CuI (1,00 mg, 0,005 mmol) ble løst i tørr THF (10 ml) under nitrogenatmosfære. (Z)-metyl okt-4-en-7-ynat, forbindelse **15**, (42 mg, 0,27 mmol) ble tilsatt. Reaksjonen stod under nitrogen og omrøring ved $50\text{ }^\circ\text{C}$ i 18 timer og fulgt med TLC.

Kommentarer til forsøket

Reaksjonen ble stoppet etter 18 timer da det ikke ble indikert produktdannelse på TLC. Det ble observert kun reaktantene var å se på TLC.

5.24 Syntese av 3-(2-(metoksyetoksy)fenyl)prop-2-yn-1-ol (forbindelse 21)



	Forbindelse 20	Propargylalkohol	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	CuI	Et ₃ N
Ekv	1	20	5%	40%	3
Mw	278,01 g/mol	56,04 g/mol	701,89 g/mol	190,45 g/mol	101,15 g/mol
n	1,01 mmol	20,40 mmol	0,05 mmol	0,40 mmol	3,03 mmol
m	0,28 g	1,14 g \approx 1,34 ml	0,04 g	0,08 g	0,31 g \approx 0,46 ml

Framgangsmåte

1-Jod-2-(metoksyetoksy)benzen (0,284 g, 1,01 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,035 g, 0,05 mmol) og CuI (0,077 g, 0,40 mmol) ble løst i tørr THF (20 ml) under omrøring og nitrogen. Deretter ble det tilsatt Et₃N (0,46 ml, 3,03 mmol) og propargylalkohol (1,34 ml, 20,40 mmol) ble tilsatt dråpevis. Reaksjonsblandingen stod under omrøring ved 65 °C i 18 timer. Etter 18 timer ble reaksjonsblandingen quanshet med mettet NH₄Cl. Deretter ble det tilsatt Et₂O (30 ml). Fasene ble separert og vannfasen ble ekstrahert med Et₂O (30 ml x 3). Samlede organisk fase ble tørket med MgSO₄. Solventen ble dampet inn. Reaksjonsblandingen ble ytterligere rensset med flash-kromatografi med følgende system: heksan:EtOAc: 1:1 til 10:1.5 og deretter 5:1. Dette gav en gul viskøs olje i 50% utbytte.

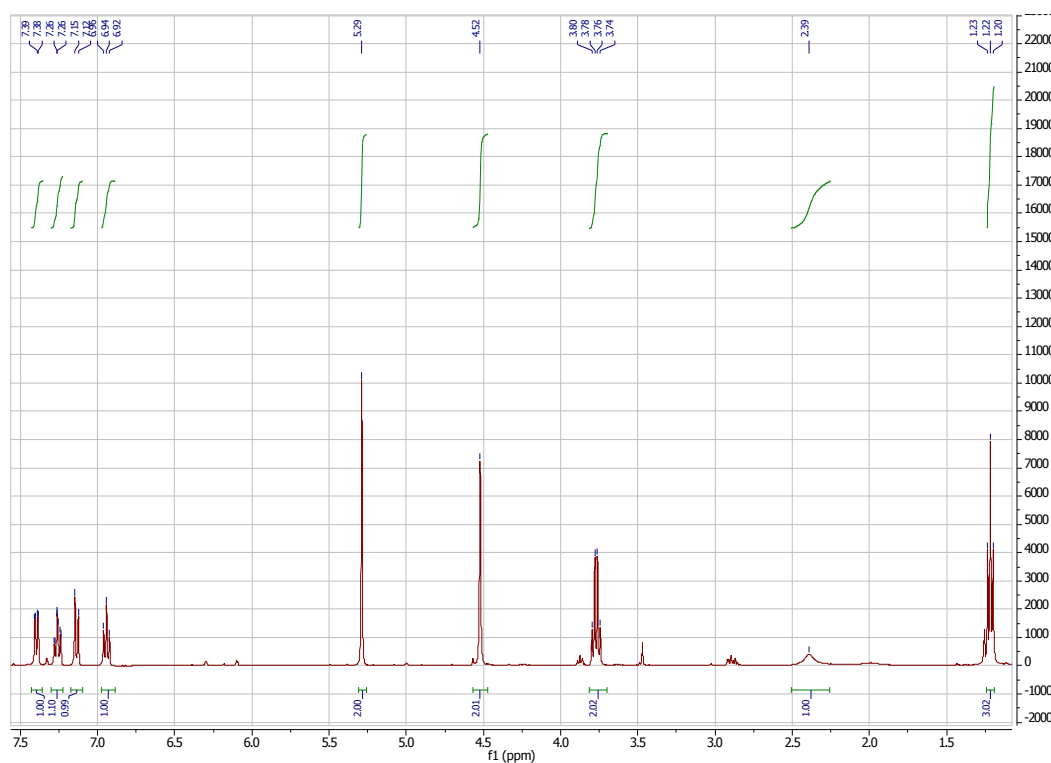
Kommentarer til forsøket

R_f-verdien til produktet: 0,30 i heksan:EtOAc 5:1.

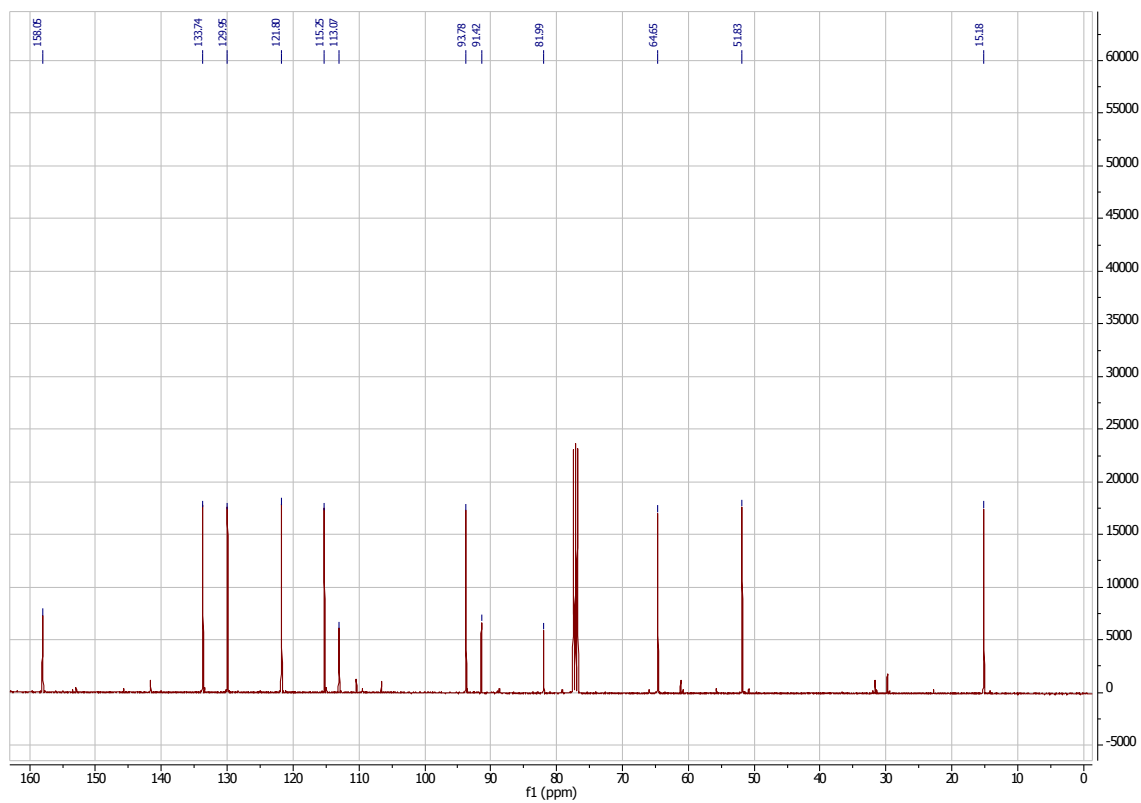
Data

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.39-7.33 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.26-7.16 (ddd, $J = 8.9, 7.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.16-7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.96-6.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.80-3.74 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.39 (s, 1H), 1.23-1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 158.05, 133.74, 129.95, 121.80, 115.25, 113.07, 93.78, 91.42, 81.99, 64.65, 51.83, 15.18.



Spekter 24: ^1H NMR-spekter av forbindelse **21**.



Spekter 25: ^{13}C NMR-spekter av forbindelse 21.

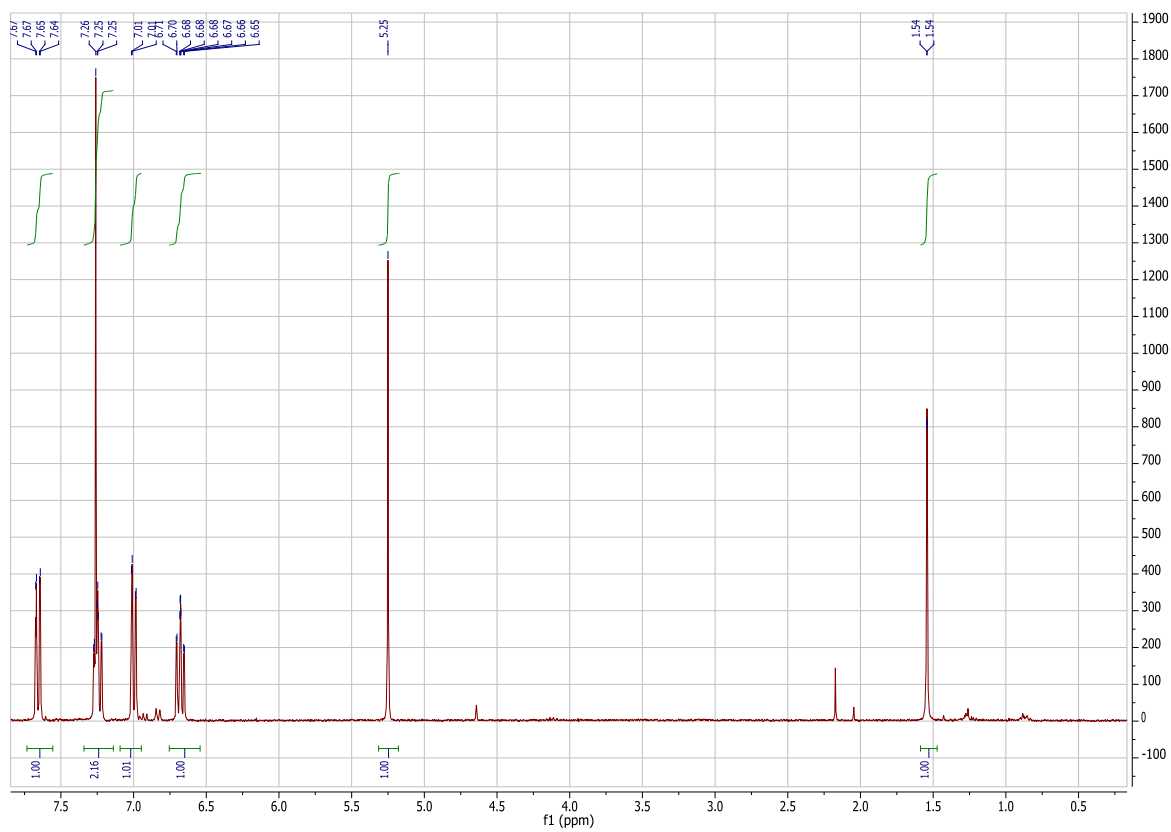
Litteraturliste

1. Serhan N. C. og Petasis A. N., *Chem. Rev.*, **2011**, 10, 5922.
2. Bagley C. B. og Kerr J. D.: **Anticancer Drug Development**, *Academic Press*, **2002**, 123.
3. Gschwind A., Fischer O. M. og Ullrich A., *Nat. Rev. Cancer*, **2004**, 4, 361.
4. Bagley C. B. og Kerr J. D.: **Anticancer Drug Development**, *Academic Press*, **2002**, 126-130.
5. Zatterstrom U. K., Fukai N. og Olsen B. R., *Tidsskrift for Den norske legeforening*, **2000**, 120, 3547.
6. Bauman R.: **Microbiology with Diseases by Taxonomy**, *Pearson Benjamin Cummings* **2007**, 2. utg., 452.
7. Lawrence T., Willoughby D. og Gilroy D. W., *Nat. Rev. Immunol.*, **2002**, 2, 787.
8. Fierro L. M., Jeffery K. L. og Serhan C. N., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2001**, 300, 385.
9. (a) Rådmark O., Steinhilber D., Werz O. og Samuelsson B., *Trends Biochem. Sci.*, **2007**, 32, 332; (b) Steinhilber D., og Werz O., *Pharmacol. Ther.*, **2006**, 112, 701.
10. Serhan C. N., Chiang N., og Van Dyke T. E., *Nat. Rev. Immunol.*, **2008**, 5, 349.
11. (a) Petasis N. A., Akritopoulou-Zanze I., Fokin V. V., Bernasconi G., Keledjina R., Uddin J., Nagulapalli K. C. og Serhan C. N., *Leukotrienes Essent. Fatty Acids*, **2005**, 73, 301. (b) Serhan C. N., *Prostaglandins, Leukotrienes Essent. Fatty Acids*, **2005**, 73, 141.
12. Dufton N. og Perretti M., *Pharmacol. Ther.*, **2010**, 127, 175.
13. Krishnamoorthy S., Recchiuti A., Chiang N., Yacoubian S., Lee C. H., Yang R., Petasis N. A., Serhan C. N. og Bazan N. N. G., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2010**, 107, 1660.
14. Schwab J. M. og Serhan C. N., *Curr. Opin. Pharmacol.*, **2006**, 6, 414.
15. (a) Serhan C. N., Clish C. B., Brannon J., Colgan S. P., Chiang N. og Gronert K., *J. Exp. Med.*, **2000**, 192, 1197. (b) Arita M., Yoshida M., Hong S., Tjonahen E., Glickman J. N., Petasis N. A., Blumberg R. S. og Serhan C. N., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2005**, 102, 7671.
16. (a) Sun Y. P., Oh S. F., Uddin J., Yang R., Gotlinger K., Cambell E., Colgan S. P., Petasis N. A. og Serhan C. N., *Biol. Chem.*, **2007**, 282, 9323; (b) Spite M., Norling L. V., Summers L. Yang R., Cooper D., Petasis N. A., Flower R. J., Perretti M. og Serhan C. N., *Nature*, **2009**, 461, 1287; (c) Serhan C. N., Yang R., Martinod K., Kasuga K., Pillai P. S., Porter T. F., Oh S. F. og Spite M., *J. Exp. Med.* **2009**, 206, 15.
17. Weylandt H. K., Chiu C. Y., Gomolka B., Waechter F. S., Wiedernmann B., *Prostaglandins Other Lipid Mediators*, **2011**, 97 (3-4), 73.
18. Hansen T. V., *Hovedoppgave i kjemi til graden Candidatus scientiarum, Trondheim*, 1993.
19. (a) McClure D.E., Arison B. H. og Baldwin J. J., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 101, 3666; (b) Russel P. C. og Craig M. I., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30 (38), 5085.
20. (a) Klunda J. M., Ko S. Y. og Sharpless K. B. J., *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 3710; (b) Ko S.Y. og Sharpless K. B. J., *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 5413.
21. Kitaori K., Furukawa Y., Yoshimoto H. og Otera J., *Tetrahedron*, **1999**, 55, 14381.
22. (a) Kitaori K., Takehira Y., Furukawa Y., Yoshimoto H. og Otera J., *Chem. Pharm. Bull.*, **1997**, 50 1557; (b) Ko S. Y., Masamune H. og Sharpless K. B. J., *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 667; (c) Klunder J. M., Onami T. og Sharpless K. B. J., *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 1295.
23. (a) Chen J. og Shun W., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 2379; (b) Palermo S., Waykole L., Chen K.M., Prashad M., Prasad K., Repic O. og Blacklock T., *Synth. Commun.*, **1997**, 27, 1757.
24. Joule J. A. og Mills K.: **Heterocyclic Chemistry**, *Wiley*, **2010**, 5. utg., s. 592.

25. Peukert S. og Jacobsen N. E., *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 1245.
26. Jeffery T., Gueugnot S. og Linstrumelle G., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 5757.
27. Hansen T. V., og Stenstrøm Y., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 1407.
28. Kurti L., og Czako B.: **Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis background and Detailed Mechanisms**, *Academic Press*, **2005**, *1*, 524.
29. Erhardt P. W., Woo C. M., Gorczynski R. J., og Anderson W. G., *J. Med. Chem.*, **1982**, *25*, 1402.
30. Kamal A., Ahmed S. K., Sandbohor M., Khan M. N. A. og Arifuddin A., *Chem. Lett.*, **2005**, *34*, 1142.
31. Hiroshi S., Sayaka F., Izumi I. og Yoshihisa O., *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *21*, 1598.
32. Hansen T. V. og Mohamed Y. M. A., *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 1057.
33. Walter G. J. og Casella J., *J. Med. Chem.*, **1957**, *80*, 1376.
34. Franks M. A., Schrader E. A., Pietsch C. E., Pennella D. R, Torti S. V. og Welker M. E., *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13*, 2221.
35. Nanayakkara P., og Apler H., *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 545.

Vedlegg

Vedlegg 1:



Vedlegg 1: ¹H NMR-spekter for 2-jodfenol.